

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 1 日 (01.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/059077 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D 213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, 215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46, 277/62, 277/28, 333/28, 213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12, 295/12, A61K 31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406, 31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428, 31/426, 31/4409, 31/4402, 31/42, 31/4453, 31/22, 31/194, 31/198, A61P 43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D 295/18, 295/14

(FUSE, Hiromitsu) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県 つくば市 春日 1 丁目 7 番地 9-1 4 0 4 号 Ibaraki (JP). 山本敏弘 (YAMAMOTO, Toshihiro) [JP/JP]; 〒565-0824 大阪府 吹田市 山田西 1 丁目 7 番 C-1 2 0 6 号 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/00532

(22) 国際出願日: 2002 年 1 月 25 日 (25.01.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) 優先権データ:
特願2001-19280 2001 年 1 月 26 日 (26.01.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 郡 正城 (KORI, Masakuni) [JP/JP]; 〒651-2274 兵庫県 神戸市 西區竹の台 5 丁目 1 5 番 7 号 Hyogo (JP). 濱村 和雅 (HAMAMURA, Kazumasa) [JP/JP]; 〒666-0005 兵庫県 川西市 萩原台東 1 丁目 2 5 Hyogo (JP). 布施 広光

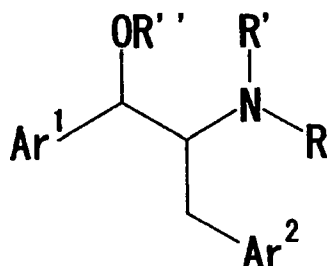
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINOETHANOL DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アミノエタノール誘導体



(I)

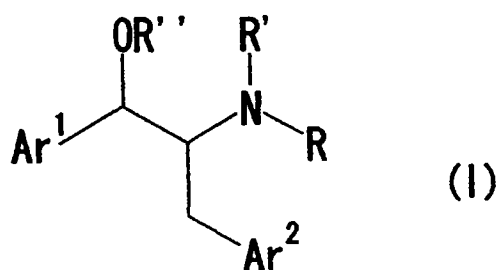
(57) Abstract: It is intended to provide drugs which have cholesteryl ester transfer protein inhibitory effect and are useful as blood lipid lowering agent, etc. Namely, compounds represented by the following general formula (I), salts thereof, and medicinal compositions containing the compounds of the formula (I), salts thereof or prodrugs of the same: wherein Ar¹ represents an optionally substituted aromatic ring group; Ar² represents a substituted aromatic ring group; OR'' represents optionally blocked hydroxy; R represents acyl; and R' represents hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、コレステリルエステル転送蛋白阻害作用を有し、血中脂質低下剤等として有用な医薬を提供する。本発明は、式



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香環基を、 Ar^2 は置換基を有する芳香環基を、 OR'' は保護されていてもよい水酸基を、 R はアシル基を、 R' は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、および式(I)の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物に関する。

明細書

アミノエタノール誘導体

技術分野

本発明は、コレステリルエステル転送蛋白阻害を示す新規アミノエタノール誘導
5 体などに関する。

背景技術

高コレステロール血症、特に血清中の低密度リポ蛋白（LDL）-コレステロール
が高いことが動脈硬化性疾患（例、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞など）の危険因子
であることは、数多くの疫学調査によって明らかにされている。血清LDL-コレ
10 ステロールを低下させる薬剤としては、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコ
エンザイムA（HMG-CoA）還元酵素を阻害する薬剤が臨床において用いられ
ており、冠動脈疾患が発生する率の低下に対して一定の効果があることが大規模臨
床試験において明らかになっている（N. Engl. J. Med., 34, 498
-511（1999））が、その効果は十分に満足できるものではない。一方、血
15 清中の高密度リポ蛋白（HDL）-コレステロール濃度が冠動脈疾患の発生率と逆
相関を示すことが疫学的に知られており（N. Engl. J. Med., 321,
1311-1316（1989）, Am. Heart J., 110, 1100-1
107（1985））、血清HDL-コレステロールを上昇させる薬剤が動脈硬化
性疾患を予防、治療するための薬剤として注目されている。

20 コレステリルエステル転送蛋白（CETP）はHDLからLDLおよび超低密度
リポ蛋白（VLDL）へのコレステリルエステルの転送を触媒する蛋白質であり（J.
Lipid Res., 34, 1255-1274（1993））、コレステロール
の逆転送系、すなわち末梢組織から肝臓へのコレステロールの転送に大きく関与し
ている。コレステロールの逆転送系としては主に以下の3つの経路が知られている。

25 （1）末梢組織に蓄積した遊離コレステロールはHDLにより引き抜かれ、レシチ
ン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）の作用を受けてHDL
上でコレステリルエステルに変換される。HDL上のコレステリルエステルはCE
TPによりLDLやVLDLにトリグリセリドと交換で転送され、LDL受容体を
介して肝臓にコレステロールが転送される。

(2) HDLはアポ蛋白E含有HDLとなった後にLDL受容体を介して肝臓に取り込まれる。

(3) HDL上のコレステリルエステルがHDL受容体を介して直接肝臓に取り込まれる。

- 5 CETPはコレステロール逆転送系に大きく関与していることから、その血中での活性強度は血中HDL-コレステロール濃度制御に関係があると考えられる。CETPと血中HDL-コレステロール濃度との関連に関しては例えば以下の知見が得られている。ウサギおよびハムスターにおいてCETPモノクローナル抗体によりCETP活性を阻害すると血清HDL-コレステロール濃度が上昇する (J. Clin. Invest., 84, 129-137 (1989), Atherosclerosis, 110, 101-109 (1994))。CETPを発現したトランスジェニックマウスおよびトランスジェニックラットにおいてLDL-コレステロール濃度が上昇する (J. Biol. Chem., 266, 10796-10801 (1991), Nat. Med., 5, 1383-1389 (1999))。
- 10 また、疫学的調査から遺伝子変異によりCETP活性が減少または欠損した人では血中HDL-コレステロール濃度が上昇している (Nature, 342, 448-451 (1989), Atherosclerosis, 58, 175-186 (1985))。

- 15 以上の知見からCETP活性強度は動脈硬化抑制的であるHDL-コレステロールと逆相関の関係があると考えられ、CETP活性を阻害すれば冠動脈疾患進展に対する危険度を下げることができると期待される。実際、CETP活性は動物種により差があり、CETP活性の高い動物 (ウサギなど) においてはコレステロール負荷による動脈硬化が惹起されるが、CETPを有さない動物 (ラットなど) では動脈硬化が惹起されにくいことが知られている。また、ウサギにアンチセンスRNAを投与することにより持続的にCETP活性を阻害した場合に、血中HDL-コレステロール濃度が上昇し、動脈硬化病変の進展が抑制された (J. Biol. Chem., 273, 5033-5036 (1998))。したがって、CETP活性を抑制する薬剤は、HDLからLDL, VLDLへのコレステロール転送を阻害し、動脈硬化抑制的であるHDL-コレステロールを増加させると同時に動脈硬
- 20 25

化促進的であるVLDL-コレステロール、LDL-コレステロールを減少させることにより、動脈硬化性疾患に対して抑制的に働くことが期待される。すなわちCETP活性を抑制する薬剤は、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、
5 脳卒中等の疾患を予防または治療する薬剤、あるいは動脈硬化巣の進展抑制剤になることが期待される。

CETP阻害作用を有する薬剤としては、例えば国際特許WO99/41237号、lipids, 29, 811-818 (1994)、国際特許WO98/35937号、Atherosclerosis, 128, 59-66 (1997)、
10 Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 919-922 (1996)、米国特許第5,925,645号、米国特許第5,932,587号、欧州特許825185号、欧州特許818448号、Angew. Chem., Int. Ed., 38, 3373-3375 (1999)、国際特許WO99/14174号、国際特許WO00/18724号、国際特許WO00/17164号等が開示されている。
15

一方、アミノエタノール誘導体としては、例えば、特開平11-286478号に抗ウイルス剤の原料となる化合物として、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルが開示され、また、国際特許WO99/4
20 5928には自己免疫疾患を改善する作用を有する化合物の原料となる化合物が、特開平11-246437号には消化管粘膜保護作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許WO98/18794にはキマーゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、Lett. Pept. Sci., 2, 229-232 (1995)にはHIV-1プロテアーゼ阻害作用およびDPP-IV阻害作用を有する
25 化合物の原料となる化合物が、国際特許WO93/25574にはアンジオテンシンIキマーゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許WO89/10752にはレトロウイルスプロテアーゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、欧州特許第231919号にはレニン阻害作用を有する化合物が、仏国特許第1578851号にはアドレナリン作動作用を有する化合物が、それぞれ

開示されているが、これらの化合物が動脈硬化性疾患予防・治療作用を有することの開示はなく、またそれを示唆する記述もない。

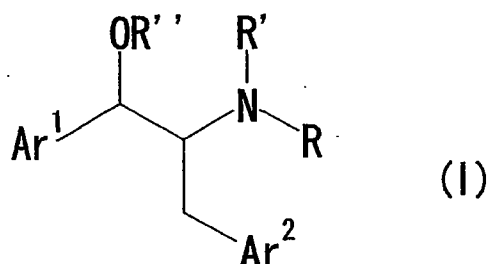
血漿HDL-コレステロール (HDL-C) を増加させる薬剤としてはフィブラート系薬剤、ニコチン酸が使用されているが、いずれもHDL-C増加作用は間接的であり、また副作用が懸念されている。HDL-コレステロールを直接増加させ、虚血性心および脳疾患、末梢動脈閉塞症などの動脈硬化性疾患の予防あるいは治療において、十分に満足できる効果を有する新規な薬剤の開発が待たれているのが現状である。

発明の開示

本発明者らは、下記の特異な置換基を有するアミノエタノール誘導体がコレステロールエステルトランスファープロテイン (CETP) を阻害することにより血漿HDL-Cを増加させ、優れた動脈硬化性疾患予防・治療作用を発揮することを見い出して、本研究を完成するに至った。

すなわち本発明は

(1) 式



15

〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR' は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R' は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩（ただし、ベンジル-〔2 (S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1 (S)- (4-トリフルオロメチル-ベンジル) -エチル〕-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く）；

20

(2) Ar¹が置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基である前記(1)記載の化合物；

(3) Ar¹が置換基を有していてもよいフェニル基である前記(1)記載の化合物；

25

- (4) Ar^2 が置換基を有する5または6員の芳香環基である前記(1)記載の化合物；
- (5) Ar^2 が置換基を有するフェニル基である前記(1)記載の化合物；
- (6) Rが式 $R^{1N}CO-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基である前記(1)記載の化合物；
- (7) R^{1N} が置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である前記(6)記載の化合物；
- (8) R'' が水素原子またはアシル基である前記(1)記載の化合物；
- (9) R'' が式 $R^{1O}CO-$ (R^{1O} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基である前記(1)記載の化合物；
- (10) R^{1O} が置換基を有していてもよいアルキル基である前記(8)記載の化合物；
- (11) R'' が水素原子である前記(1)記載の化合物；
- (12) R' が水素原子である前記(1)記載の化合物；
- (13) Rが式 $R^{1N}CO-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基であり、 R'' が水素原子であり、 R' が水素原子である前記(1)記載の化合物；
- (14) Ar^1 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基であり、 Ar^2 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する5または6員の芳香環基であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベン

ゾシクロオクテンカルボニルであり、R' ' が水素原子であり、R' が水素原子である前記 (1) 記載の化合物；

(15) 5または6員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である前記 (14) 記載の化合物；

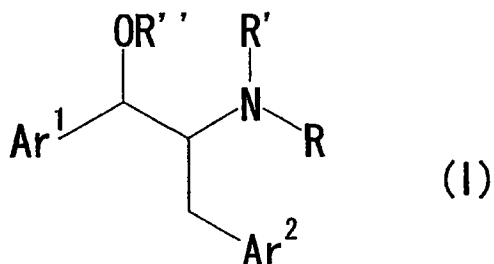
- 5 (16) 5または6員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基またはチエニル基であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよくナフタレンカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルである前記 (14) 記載の化合物；
- 10

- (17) N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- 4-フルオロ-N- ((1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル] -1-ナフタレンカルボキサミド、
- 15 N- [(1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- 20 N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、
- N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- 25 4-フルオロ-N- [(1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド、
- N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-

- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -5, 6, 7, 8
-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド、
- N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- (4-
イソプロピルベンジル) エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
5 テン-1-カルボキサミド、
- N- ((1RS, 2SR) -2- (3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- ((1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-フェノキシフェニル) -1- ((4-
10 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- [(1RS, 2SR) -2- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-
-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- 15 N- ((1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4- (フェニルオキシ) フェニル)
-1- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチ
ル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサ
ミド、
- N- ((1RS, 2SR) -2- (4- ((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ)
20 フェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)
オキシ) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロ
ヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- ((1RS, 2SR) -2- (2-フルオロピリジン-4-イル) -2-ヒドロキシ-
1- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
25 ル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- ((1RS, 2RS) -2- (6-フルオロピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシ-
1- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
ル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- [(1RS, 2SR) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (3-

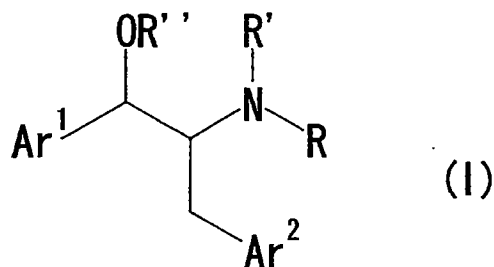
クロロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] - 5-クロロ-1-ナフトアミド、
 4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) - 2- (4-フルオロフェニル) - 2-
 ヒドロキシ-1- [(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1,
 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル} - 1-ナフトアミドまたはそ
 5 の塩である前記 (1) 記載の化合物；

(18) 式



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水
 10 素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。] で表される化合物またはその塩のプロドラッグ (ただし、ベンジル- [2 (S) -ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1 (S) - (4-トリフルオロメチル-ベンジル) -エチル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く) ；

(19) 式

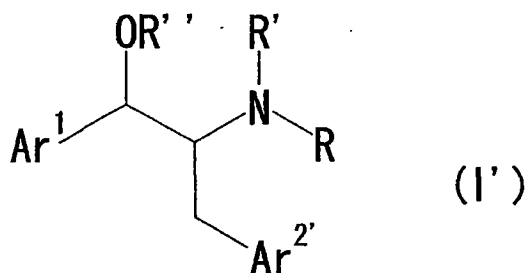


[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水
 15 素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。] で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

20 (20) コレステリルエステル転送蛋白阻害剤である前記 (19) 記載の組成物；

(21) 高密度リポ蛋白-コレステロール上昇剤である前記 (19) 記載の組成物；

- (22) 低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である前記(19)記載の組成物；
 (23) 超低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である前記(19)記載の組成物；
 (24) トリグリセリド低下剤である前記(19)記載の組成物；
 5 (25) 急性冠動脈症候群の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (26) 急性心筋梗塞の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (27) 不安定狭心症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (28) PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 10 (29) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (30) 高脂血症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (31) 脳梗塞の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (32) 脳卒中の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (33) 動脈硬化巣の進展抑制剤である前記(19)記載の組成物；
 15 (34) 式



- [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有していてもよい芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるコレステリルエステル転送蛋白阻害剤；
 20

- (35) 高脂血症の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
 (36) 急性冠動脈症候群の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
 (37) 急性心筋梗塞の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
 25 (38) 不安定狭心症の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

- (39) PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
- (40) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
- (41) 脳梗塞の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
- 5 (42) 脳卒中の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
- (43) 動脈硬化巣の進展抑制剤である前記(34)記載の剤；
- (44) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
を特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法；
- (45) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
10 を特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防または治療方法；
- (46) コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための前記(1)
記載の化合物またはその塩の使用；
- (47) 高脂血症の予防・治療のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合
物またはその塩の使用；
- 15 (48) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
を特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群の予防または治療方法；
- (49) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
を特徴とする哺乳動物における急性心筋梗塞の予防または治療方法；
- (50) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
20 を特徴とする哺乳動物における不安定狭心症の予防または治療方法；
- (51) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
を特徴とする哺乳動物におけるPTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄の予
防または治療方法；
- (52) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
25 を特徴とする哺乳動物における末梢動脈閉塞症の予防または治療方法；
- (53) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
を特徴とする哺乳動物における脳梗塞の予防または治療方法；
- (54) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
を特徴とする哺乳動物における脳卒中の予防または治療方法；

(55) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における動脈硬化巣の進展抑制方法；

(56) 急性冠動脈症候群の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

5 (57) 急性心筋梗塞の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(58) 不安定狭心症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(59) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(60) 高脂血症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(61) 脳梗塞の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

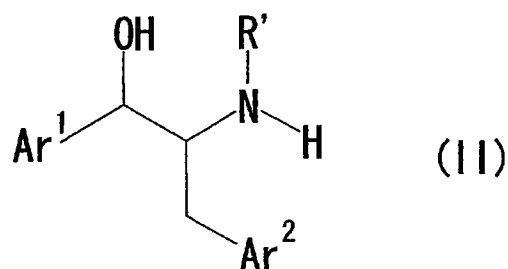
15 (62) 脳卒中の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(63) 動脈硬化巣の進展抑制剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

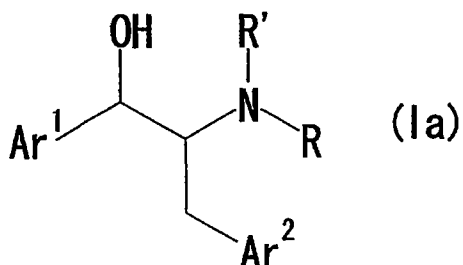
(64) 前記(34)記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法；

(65) コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のため前記(34)記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用；

(66) 式



〔式中の記号は、前記（１）記載と同意義〕で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付し、式



〔式中の記号は、前記（１）記載と同意義〕で表される化合物またはその塩を得、
 5 所望により、水酸基の保護反応に付すことを特徴とする前記（１）記載またはその塩の製造法などに関する。

本明細書中で用いられる用語「アシル基」としては、例えば R^1COOH 、 R^1OCOOH などのカルボン酸、例えば R^1SO_3H などのスルホン酸、例えば R^1SO_2H などのスルフィン酸、例えば $R^1OPO(OR^2)OH$ などのリン酸、例えば
 10 $R^1N(R^2)COOH$ などのカルバミン酸（ R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）などから OH 基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には R^1CO 、 R^1OCO 、 R^1SO_2 、 R^1SO 、 $R^1OPO(OR^2)$ 、 $R^1N(R^2)CO$ （ R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または
 15 は置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）などが用いられる。

本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」とは、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基などを示す。

20 該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、後述する「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、
 25 オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタ

デシルなどの「直鎖状または分枝状の C_{1-15} アルキル基」などが用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「 C_{3-10} シクロアルキル基」などが用いられる。

- 5 該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキシ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル基、(v)モノーまたはジ- C_{1-4} アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルなど）、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、
- 10 モノーまたはジ-ベンジル-カルバモイル基、カルボキシル-カルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、(vi)カルボキシ基、(vii) C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、(viii)スルホ基（-S O_2 OH）、(ix)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(x)
- 15 ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルコキシ基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ- C_{1-4} アルキル基、フェノキシ- C_{1-4} アルコキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- C_{2-4} アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基（例えば、o-, m-またはp-クロロフェノキシ、o-, m-またはp-ブロモフェノキシなど）、ピリジルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{2-4} アルケニル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキ
- 25

- シ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、(xiv)メルカプト基、チオキソ基、(xv)ハロゲン原子、カルボキシ基および C_{1-4} アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ
- 5 基、フェニルチオ- C_{1-4} アルキル基、ピリジルチオ- C_{1-4} アルキル基、(xvii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル- C_{1-4} アルキル基、(xviii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、フェニルス
- 10 ルホニル基、フェニルスルホニル- C_{1-4} アルキル基、(xix)アミノ基、アミノスルホニル基、(xx) C_{1-3} アシルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど）、ベンジルオキシカルボニルアミノ、(xxi)モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジェチルアミノなど）、(xxii)4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、
- 15 1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど）、4ないし6員環状アミノカルボニル基（例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルなど）、4ないし6員環状アミノ- C_{1-4} アルキル基、(xxiii) C_{1-6} アシル基（例えば、ホルミル、
- 20 アセチルなどのハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルカノイルなど）、(xxiv)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(xxv)5ないし10員複素環基（例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリ
- 25 リアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリルインドリルなど）、(xxvi)5ないし10員複素環カルボニル基（例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-または3-フリルカルボニル、3-, 4-または5-ピラゾリルカルボニル、2-, 4-または5-チアゾリルカルボニル

ル、3-、4-または5-イソチアゾリルカルボニル、2-、4-または5-オキサゾリルカルボニル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、1H-または2H-テトラゾリルカルボニル、2-, 3-または4-ピリジルカルボニル、2-, 4-または5-ピリミジニルカルボニル、3-または4-ピリダジ
5 ニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど)、(xxvii) ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状の C_{2-5} アルキレンオキシ基(例えば、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、イソブチレンオキシなど)および(xxviii) ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状の C_{1-4} アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロ
10 ピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど)などが用いられる。該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個有していてもよい。

該「アルキル基」の好ましいものとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘ
15 キシルなどの直鎖状または分枝状の C_{1-6} アルキル基が挙げられ、該「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基、ピリジルチオ基などの1ないし3個が用いられる。

20 該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「 C_{2-18} アルケニル基」などが用いられる。

該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなど
25 の「 C_{3-8} シクロアルケニル基」などが用いられる。

該「アルケニル基」及び「シクロアルケニル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アルケニル基」の好ましいものとしては、例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなどの C_{2-6} アルケニル基などが挙げられる。該「 C_{2-6} アル

ケニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニルなどの「 C_{2-10} アルキニル基」などが用いられる。

該「アルキニル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アルキニル基」の好ましいものとしては、例えばエチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどの C_{2-6} アルキニル基などが挙げられる。該「 C_{2-6} アルキニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アラルキル基」としては、 C_{7-16} アラルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル- C_{1-6} アルキル基および、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのナフチル- C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。

該「アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基の他、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、 C_{2-6} アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど)、 C_{1-3} アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなど)、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルなど)、モノーまたはジ- C_{1-4} アルケニルカルバモイル基(例えば、N-ビニルカルバモイルなど)などが挙げられ、該「アラルキル基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ない

し4個有していてもよい。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式の C_{6-14} アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられる。

- 5 該「アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記「アラルキル基」が有していてもよい置換基の他、オキシ基なども用いられ、該「アリール基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし4個、好ましくは1または2個有していてもよい。オキシ基を有するアリール基としては、例えばベンゾキノニル、ナフトキノニル、アンストラキノニルなどが挙げられる。

- 10 「炭化水素基」が、シクロアルキル基、アリール基またはアラルキル基である場合には、例えば、 C_{1-10} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、デシルなど）、 C_{2-10} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、フェニル- C_{2-4} アルケニル基（例えばフェニルエテニルなど）、モノ-またはジ- C_{1-6} アルケニル-カルバモイル基（例えば、
15 N-ビニルカルバモイルなど）、 C_{6-14} アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル）、 C_{7-20} アラルキル基（例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-（1-ナフチル）エチル、2-（2-ナフチル）エチルなど）、スチリル基、オキシ基などで置換されていてもよい。「炭化水素基」の「置
20 換基」は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。

- また、「炭化水素基」が、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アラルキル基、アリール基などの環状基である場合、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{2-5} アルキレンオキシ基などの置換基を有していてもよく、あるいは、これらの環状基同士が縮合して、2環式ま
25 たは3環式の縮合炭化水素基を形成していてもよく、かかる縮合炭化水素基は、前述の「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-また

は3-ピロリル、2-、4-または5-オキサゾリル、2-、4-または5-チア
ゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、
3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、
3-または5-（1, 2, 4-オキサジアゾリル）、1, 3, 4-オキサジアゾリル、
5 3-または5-（1, 2, 4-チアジアゾリル）、1, 3, 4-チアジアゾリル、4-
または5-（1, 2, 3-チアジアゾリル）、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2,
3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等
の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1な
いし4個含む5員環基、例えば2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-2
10 -、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、N-オキシド
-2-、4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オキソ
イミダゾリル、ジオキソトリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、
チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、
ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-または4-ピリダジニル、
15 ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素
原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、
例えばベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,
5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾ
リル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キ
20 ノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1, 8-ナフチリジニル、プリニ
ル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナント
リジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、
フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれ
たヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基等の炭素原子以外
25 に例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を1ないし4個含む5な
いし8員環またはその縮合環（ベンゼン環との縮合も含む）等が用いられる。

「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、前記「置換基を
有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で述べたような基等、特に「炭化水素
基」がシクロアルキル基、アリール基、アラルキル基である場合の置換基等が用い

られる。置換基は、複素環上の置換可能な位置に1ないし5個好ましくは1又は2個置換していてもよい。

本明細書中で用いられる用語「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状もしくは分枝状の炭素数1-6のアルキル基などを示す。

前記式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香環基を、 Ar^2 は置換基を有する芳香環基を示す。

Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい「置換基」および Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」が有する「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で述べたような基等が用いられる。置換基は、芳香環基の置換可能な位置に1ないし5個好ましくは1又は2個置換していてもよい。

Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基（例、フェノキシ基など）などが好ましく、 Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」がフェニルであり、該フェニルが1個の置換基を有する場合の置換位置としては、メタ位またはパラ位が好ましい。

Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基などが好ましく、 Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」がフェニルであり、該フェニルが1個の置換基を有する場合の置換位置としては、メタ位またはパラ位が好ましい。

Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」および Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」としては、アリール基、ヘテロアリール基などが挙げられる。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式の C_{6-14} アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられるが、なかでも、フェニルが好ましく用いられる。

5 該「ヘテロアリール基」としては、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-、4-または5-オキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,3,4-チアジアゾリル、4-または5-(1,2,3-チアジアゾリル)、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員の芳香環基、例えば2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-15 ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員の芳香環基、またはこれらの5または6員の芳香環基同士またはこれらの5または6員の芳香環基がベンゼン環と結合して形成する縮合環基(好ましくは、2環式の縮合環基)等が用いられる。

20 Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」および Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」としては、それぞれ5または6員の芳香環基が好ましく用いられ、なかでも、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基などが好ましく用いられる。

前記式中、 $Ar^{2'}$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示す。

25 $Ar^{2'}$ としての「置換基を有していてもよい芳香環基」としては、 Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」および Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」などと同様なものが挙げられる。

前記式中、Rはアシル基を示す。該「アシル基」は前述の何れのものであってもよく、例えば、 $R^{1N}COOH$ 、 $R^{1N}OCOOH$ などのカルボン酸、例えば $R^{1N}S$

O_3H などのスルホン酸、例えば $R^{1N}SO_2H$ などのスルフィン酸、例えば $R^{1N}OPO(OR^{2N})OH$ などのリン酸、例えば $R^{1N}N(R^{2N})COOH$ などのカルバミン酸(R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{2N} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には $R^{1N}CO$ 、 $R^{1N}OCO$ 、 $R^{1N}SO_2$ 、 $R^{1N}SO$ 、 $R^{1N}OPO(OR^{2N})$ 、 $R^{1N}N(R^{2N})CO$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{2N} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などが用いられる。ここで、 R^{1N} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、 R^{1N} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および R^{2N} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、それぞれ前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および前記 R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様なものが用いられる。

R としては、式 $R^{1N}CO-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基が好ましく用いられる。また、 R^{1N} としては、置換基を有していてもよい環状炭化水素基(例、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基など)、置換基を有していてもよい複素環基などの環状基が好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基などの置換基を有していてもよい芳香環基(Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」と同様な基など)が好ましく用いられる。

なかでも、 R としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなどから選ばれた置換基1~3個をそれぞれ有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニル(例、ベンゾイル、ナフトイルなど)、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニル(好ましくはベンゾ[a]シクロヘプテンカルボニルなど)、

ベンゾシクロオクテンカルボニルが好ましい。

前記式中、 OR'' は保護されていてもよい水酸基を示す。ここで、 R'' は水素原子または水酸基の保護基（好ましくは、 R'' は水素原子またはアシル基）を示し、水酸基の保護基としては、例えば、アシル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル、置換基を有していてもよいピラニル、置換基を有していてもよいフラニル、置換基を有していてもよいシリルなどが挙げられる。

R'' で示される「水酸基の保護基」としてのアシル基は前述の何れのものであってもよく、例えば、 $R^{10}COOH$ 、 $R^{10}OCOOH$ などのカルボン酸、例えば $R^{10}SO_3H$ などのスルホン酸、例えば $R^{10}SO_2H$ などのスルフィン酸、例えば $R^{10}OPO(OR^{20})OH$ などのリン酸、例えば $R^{10}N(R^{20})COOH$ などのカルバミン酸（ R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{20} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には $R^{10}CO$ 、 $R^{10}OCO$ 、 $R^{10}SO_2$ 、 $R^{10}SO$ 、 $R^{10}OPO(OR^{20})$ 、 $R^{10}N(R^{20})CO$ （ R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{20} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）などが用いられる。ここで、 R^{10} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、 R^{10} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および R^{20} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、それぞれ前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および前記 R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様なものが用いられる。

R'' で示される「水酸基の保護基」としての「アシル基」としては、式 $R^{10}CO-$ （ R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基が好ましく用いられる。また、 R^{10} としては、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基（例、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基など）などが好ましく、なかでも、置換基を有していてもよいアルキル基な

- どが好ましく、とりわけ、置換基を有するアルキル基（例えば、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、ピリジルチオ基などから選ばれる
- 5 置換基 1 ないし 3 個を有する C_{1-6} アルキル基など）などが好ましく用いられる。

- R'' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなどが挙げられ、該「 C_{1-6} アルキル基」は、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、
- 10 フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などの置換基を 1 ないし 4 個程度有していてもよい。

- R'' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいフェニル基」における「フェニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキル、
- 15 フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 4 個程度である。

- R'' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル」における「 C_{7-10} アラルキル」としては、例えば、ベンジルなどが挙げられ、該「 C_{7-10} アラルキル」が有していてもよい置換基としては、例え
- 20 ば、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 4 個程度である。

- R'' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいピラニル基」における「ピラニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハ
- 25 ロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 4 個程度である。

R'' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいフラニル基」における「フラニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハ

ロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

5 R'' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいシリル基」における「シリル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキルなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

R'' としては、水素原子などが好ましく用いられる。

前記式中、 R' は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

10 R' としては、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基およびピリジルチオ基から選ばれた置換基1ないし3個を有していてもよい C_{1-6} アルキル基など）などが好ましく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基などが
15 より好ましく、なかでも、水素原子が好ましく用いられる。

前記式（I）で表される化合物またはその塩としては、

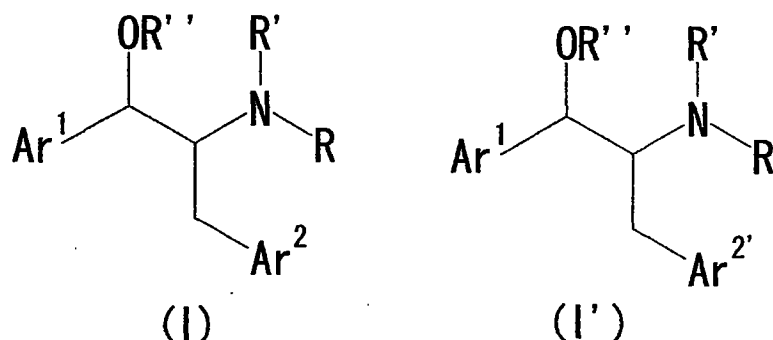
R が式 $R^{1N}CO-$ （ R^{1N} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基であり、 R'' が水素原子であり、 R' が水素原子である化合物またはその塩；

20 Ar^1 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有していてもよいアリアルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基（例えば、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基など；好ましくは、フェニル基など）であり、 Ar^2 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低
25 級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する5または6員の芳香環基（例えば、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基など；好ましくは、フェニル基など）であり、 R がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよ

いC₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₆₋₁₀アリールカルボニルまたはベンゾ[a]シクロヘプテンカルボニルであり、R' 'が水素原子であり、R'が水素原子である化合物またはその塩；

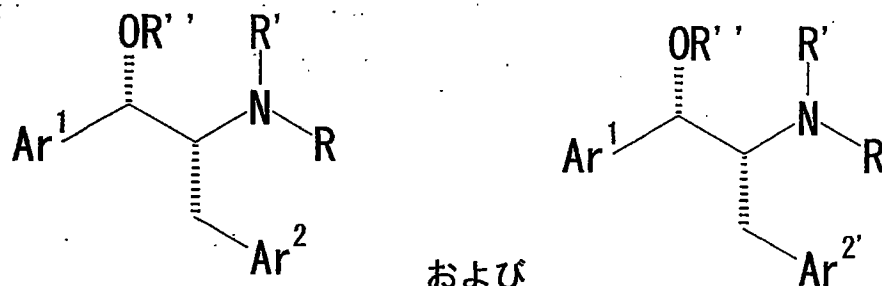
などが好ましく用いられる。

5 また、式(I)または式(I')



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物は、少なくとも2個の不斉炭素を有するので、これらの不斉炭素に基づく光学活性体は少なくとも4個存在するが、その各々およびそれらの任意の混合物も 式(I)で表される化合物に包含される。

10 また、式(I)および式(I')で表される化合物としては、式



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物が好ましく用いられる。

本発明の式(I)または式(I')で表される化合物の塩としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)などが用いられる。さらに本発明の式(I)で表される化合物がカル

ボン酸などの酸性基を有している場合、式（I）で表される化合物は、例えば無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニアなど）あるいは有機塩基（例えば、トリエチルアミンなどのトリ-C₁₋₃アルキルアミンなど）と塩を形成していてもよい。

本発明の式（I）で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

本発明の式（I）で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボ
15 ニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル
20 化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタ
25 リジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第

7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

また、式 (I') で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I') と称することがある〕のプロドラッグとしては、化合物 (I) のプロドラッグと同様なものが挙げられる。

また、化合物 (I) または化合物 (I') は水和物であってもよい。

化合物 (I) または化合物 (I') の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

10 本発明の化合物 (I) の好ましい具体例を以下に示す。

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド、

N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

20 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-

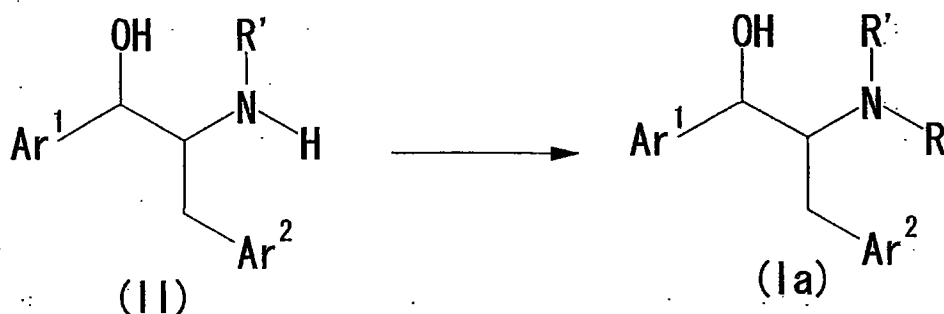
- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -5, 6, 7, 8
-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド、
- N- [(1 RS, 2 SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- (4-
イソプロピルベンジル) エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプ
5 テン-1-カルボキサミド、
- N- ((1 RS, 2 SR) -2- (3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- ((1 RS, 2 SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-フェノキシフェニル) -1- ((4-
10 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- [(1 RS, 2 SR) -2- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-
-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- 15 N- ((1 RS, 2 SR) -2-ヒドロキシ-2- (4- (フェニルオキシ) フェニル)
-1- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチ
ル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサ
ミド、
- N- ((1 RS, 2 SR) -2- (4- ((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ)
20 フェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)
オキシ) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロ
ヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- ((1 RS, 2 SR) -2- (2-フルオロピリジン-4-イル) -2-ヒドロキシ-
1- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
25 ル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- ((1 RS, 2 RS) -2- (6-フルオロピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシ-
1- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
ル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N- [(1 RS, 2 SR) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (3-

クロロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] - 5-クロロ-1-ナフトアミド、
 4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) - 2- (4-フルオロフェニル) - 2-
 ヒドロキシ-1- [(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1,
 4-ベンゾジオキシノ-6-イル) メチル] エチル} - 1-ナフトアミドおよびこ
 5 れらの塩など。

以下に本発明の化合物 (I) の合成法を説明するが、以下の各合成法の説明にお
 いて塩を形成し得る原料化合物は、塩の形で用いてもよく、このような塩としては
 特に限定されないが、例えば前記化合物 (I) で述べたとき塩が用いられる。

本発明の化合物 (I) において、R' ' が水素原子である化合物 (I a) は、例
 10 えば、次の方法などによって合成することができる。

(i)



[式中の記号は、前記と同意義]

本方法は化合物 (II) をアシル化して化合物 (I) を得る方法である。

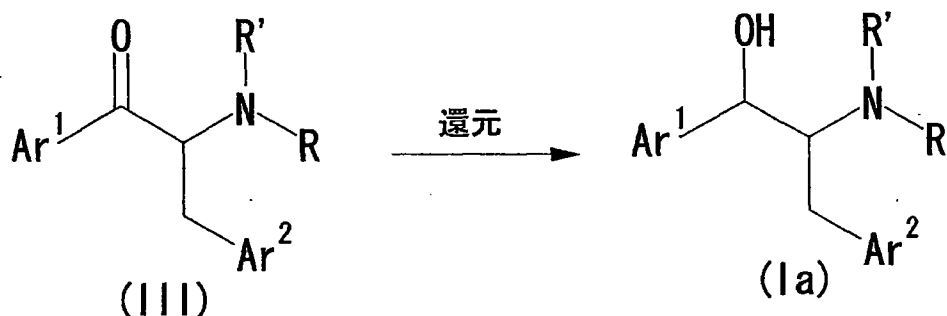
15 化合物 (II) を化合物 (I) に変換する反応は、自体公知の反応であり、例えば
 第4版実験化学講座 (丸善) 第22巻有機合成IV138-151頁, 259-271
 頁、第24巻有機合成VI391-392頁, 396-397頁などに記載あるいは引
 用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

また、化合物 (I) において、R' ' が水素原子である化合物 (I a) を水酸基
 20 の保護反応に付すことにより、R' ' が水酸基の保護基である化合物 (I b) への
 変換を行うことが可能であるが、例えば、R' ' がアシル基である場合には、本方
 法に準じて行うこともできる。

水酸基への保護基を導入する反応は、それ自体公知またはそれに準じる方法が用
 いられるが、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANI

C SYNTHESIS] Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.) 10-142頁などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

(i i)



5

[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (III) の還元反応では、化合物 (III) に対して還元剤を使用する方法、触媒存在下における接触水素添加、鉛や白金を陰極とした電解還元などを用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛などの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰（好ましくは1-10当量）使用する。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧

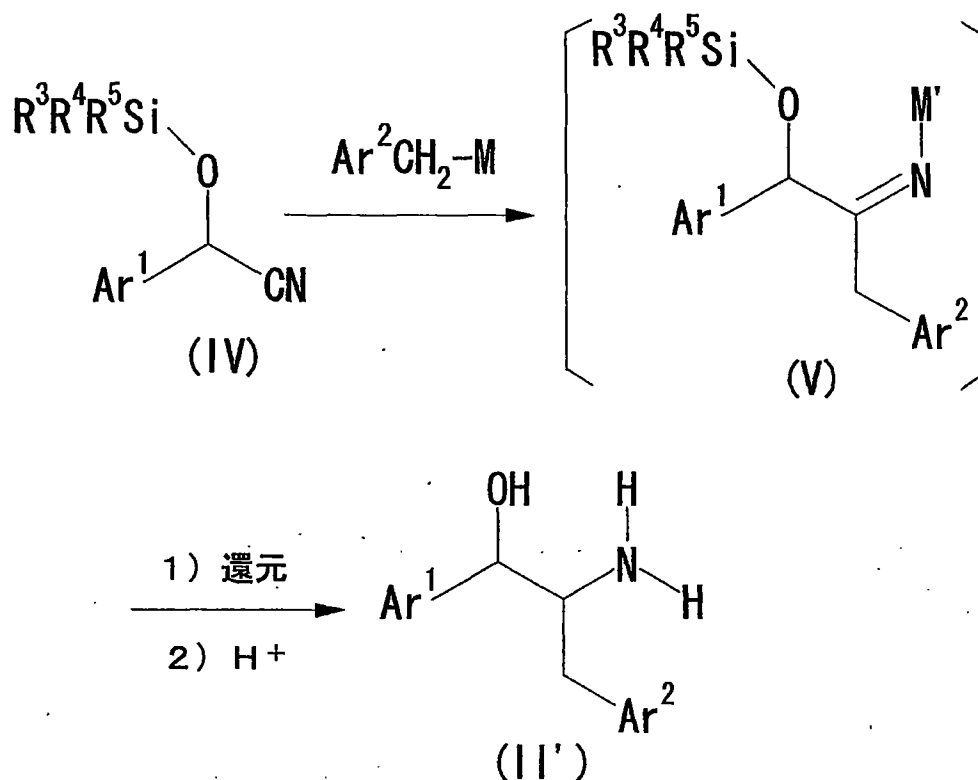
15 ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、還元剤の種類によって適宜選択することができ、例えばアルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。また、還元剤を用いる還元においては反応制御のために塩化亜鉛、塩化マンガン、塩化アルミニウム、塩化マグネシウムなどの金属ハロゲン化物を触媒量ないしは大過剰（好ましくは0.1ないし2当量）加えて反応を行うこともできる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃（好ましくは-80ないし50℃）で

20

行うことができる。

化合物 (II) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

(i) R' が水素原子である場合



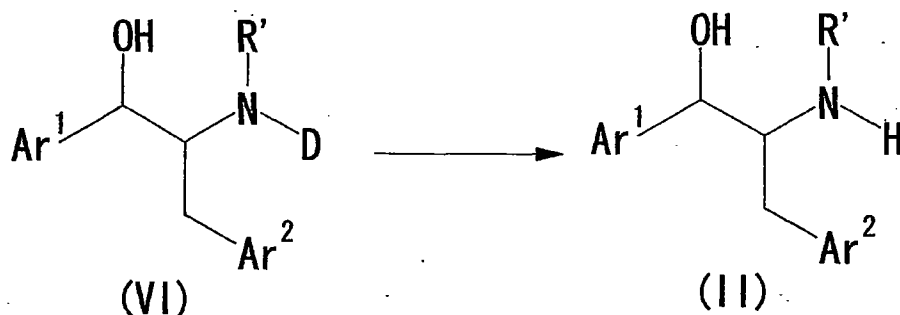
- 5 [式中、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキルを、Mはナトリウム、マグネシウムなどの金属原子(2価の金属の場合、残りの1価はハロゲン原子などで占有されていてもよい)を示し、M'は水素原子
- 10 はハロゲン原子などで占有されていてもよい)を示し、その他の記号は前記と同意義]

本方法は化合物 (IV) にAr²CH₂-Mを反応させ、生成するイミンまたはイミニウムイオン (V) を還元した後、シリルエーテルを酸により脱保護して化合物 (II') を得る方法である。該反応では化合物 (IV) に対して、Ar²CH₂-Mを

15 1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量)使用する。引き続き行う還元反応は還元剤を使用する方法、触媒存在下における接触水素添加、鉛や白金を陰極とし

- た電解還元などを用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛などの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰（好ましくは1－10当量）使用する。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、炭化水素（例えば、トルエン、ヘキサンなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は－100から100℃（好ましくは－80ないし50℃）で行うことができる。還元反応の後、反応混合物に対し塩酸、硫酸、酢酸等の酸の水溶液を加え、シリルエーテルを脱保護して、化合物（II'）を得ることができる。

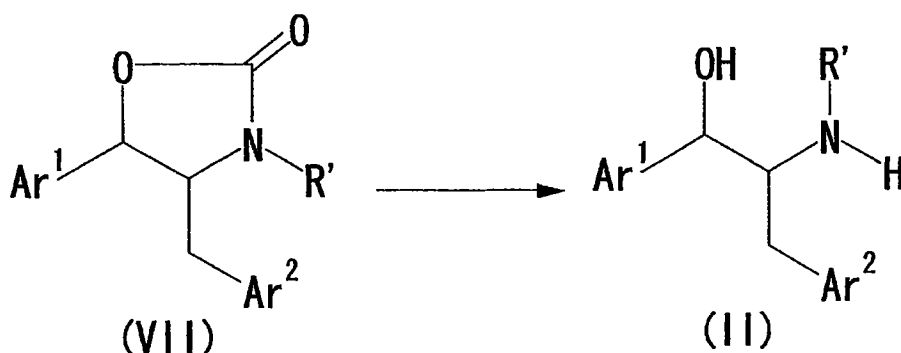
15 (i i)



[式中、Dはtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル等のようなアミノ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義]

- 20 化合物（VI）のアミノ基の保護基を脱保護して化合物（II）を得る方法である。アミノ基の保護基の除去反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

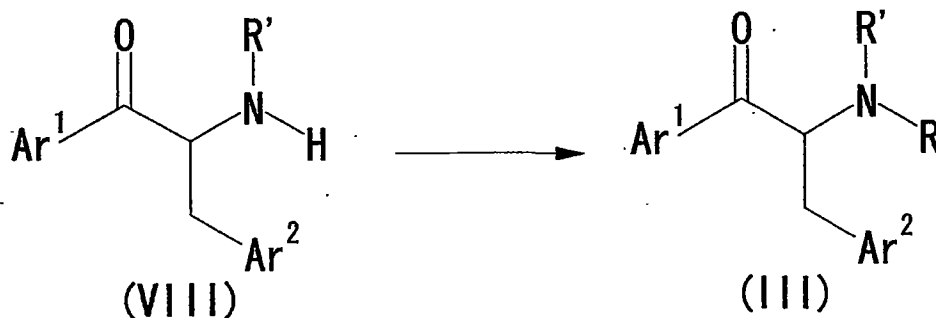
(i i i)



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (VII) の化合物 (II) への変換反応は、水酸化ナトリウムや水素化カリウムなど金属水酸化物の水溶液、塩酸や硫酸などの酸水溶液、ヨウ化トリメチルシリルなど1当量ないし大過剰存在下で行われる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、および非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は10 0分間ないし24時間、反応温度は-20から200℃（好ましくは0ないし100℃）で行うことができる。

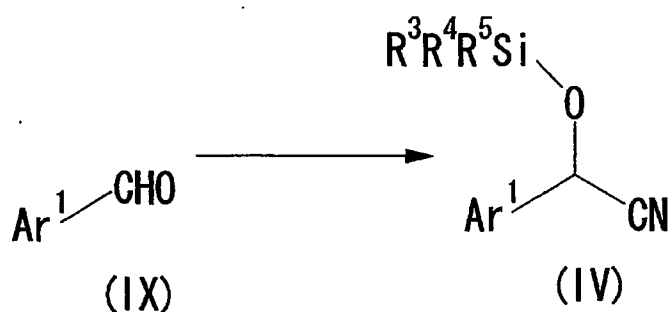
化合物 (III) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



15 [式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (VIII) の化合物 (III) への変換反応は、例えば化合物 (I) の合成における (i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

化合物 (IV) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

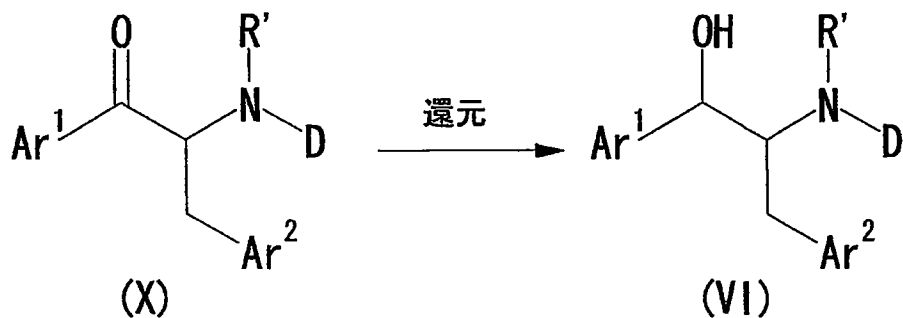


[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (IX) を化合物 (IV) に変換する反応は、自体公知の反応であり、例えば
 Tetrahedron Lett., 26, 4275-4278 (1985)、J.
 5 Org. Chem., 51, 413-415 (1986)、Tetrahedro
 n Lett., 28, 5513-5516 (1987)、Chem. Lett.,
 537-540 (1991)、J. Chem. Soc. Chem. Comm. 17
 52-1753 (1991)、J. Org. Chem., 55, 1479-1483
 (1990)、J. Fluorine Chem., 35, 287-294 (198
 10 7)、Tetrahedron Lett., 33, 2159-2162 (1992)、
 Tetrahedron Lett., 34, 4001-4004 (1992) など
 に記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができ
 る。

化合物 (VI) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

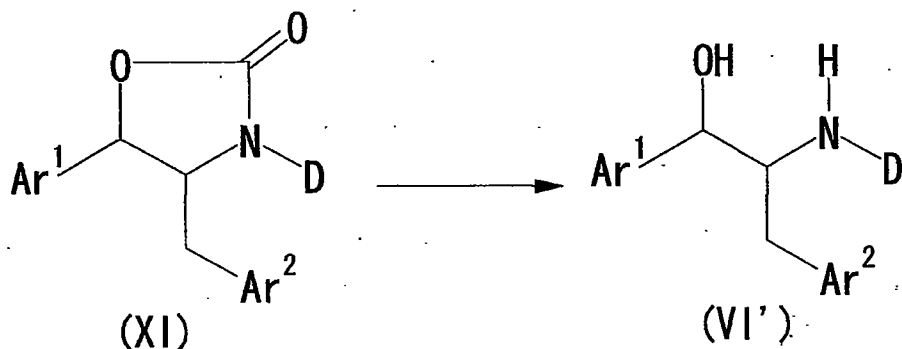
(i)



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (X) の化合物 (VI) への変換反応は、例えば化合物 (I) の合成にお
 5 ける (i i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

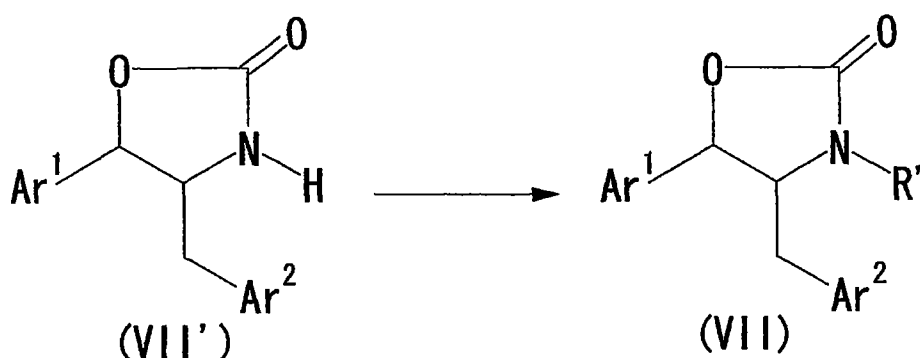
(i i) R' が水素原子である場合



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (XI) の化合物 (VI') への変換反応は、例えば化合物 (II) の合成にお
 10 ける (i i i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

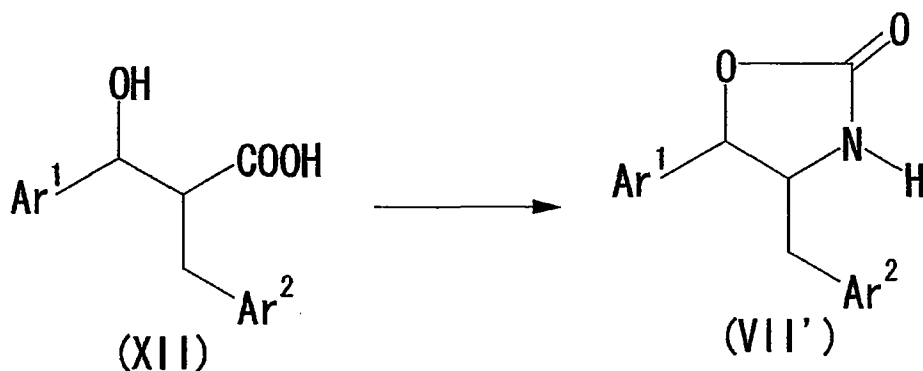
化合物 (VII) は R' が水素原子ではない場合、例えば以下に示す方法によって
 合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

- この方法は化合物 (VII') をアルキル化剤と反応させて、化合物 (VII) を得る方法である。該反応では化合物 (VII') に対してアルキル化剤を1当量ないし大過剰 (好ましくは1－10当量) 使用する。この際、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1, 8-ジアザビスクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 4-ジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) などの塩基性化合物を1－10当量用いてもよい。
- 10 用いるアルキル化剤としては、ハロゲン化炭化水素、メタンスルホン酸アルキルや p-トルエンスルホン酸アルキルなどのスルホン酸エステル類などが挙げられる。また該反応は、反応促進剤としてヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属を1当量ないし大過剰 (好ましくは1－10当量) 加えてもよい。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類 (例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類 (例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、および非プロトン性極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度
- 20 は－20から200℃ (好ましくは0ないし150℃) で行うことができる。

化合物 (VII') (化合物 (VII) でR' が水素原子の場合) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

この方法は化合物 (XII) のカルボキシル基をアシルアジドに変換し、これをいわゆるクルチウス (Curtius) 転移反応を用いてイソシアネートに誘導、生じたイソシアネートが分子内の水酸基と環化反応して化合物 (VII') を得る方法である。
 5 該反応の中でアシルアジドは、例えば以下に述べる 3 つの方法で合成することができる。

- A 法：まず、化合物 (XII) を 1 当量ないし大過剰のハロゲン化剤 (例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、五塩化リンなど) で処理してハロゲン化アシルに変換する。
 10 本反応ではピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を 1-1.0 当量用いてもよい。該反応は、反応促進剤として N, N-ジメチルホルムアミドを触媒量加えてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類
 15 (例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類 (例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) などが挙げられる。反応温度は -100 から 200℃ (好ましくは -20 ないし 100℃) で行うことができる。得られたハロゲン化アシルを、1 当量ないし大過剰のアジ化アルカリ金属塩 (例えばアジ化ナトリウムなど)
 20 と反応させてアシルアジドを生成する。本反応ではピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を 1-1.0 当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、塩化

- メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし100℃)で行うことができる。
- 5 B法: 化合物(XII)をA法で述べた方法でハロゲン化アシルに変換した後、これを1当量ないし大過剰のヒドラジンと処理してヒドラジドにする。本反応ではピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類(例
- 10 えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20な
- 15 いし100℃)で行うことができる。得られたヒドラジドを1当量ないし大過剰の亜硝酸(酸存在下で例えば亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸金属塩から発生させることもできる)と処理してアシルアジドを生成する。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例
- 20 えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし50℃)で行うことができる。
- 25 C法: 化合物(XII)に1当量ないし大過剰のジフェニルホスホリルアジドを反応させてアシルアジドを生成する。この際、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビスクロ[2. 2. 2]

オクタン (DABCO) などの塩基性化合物を 1-10 当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類 (例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類 (例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類 (例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) などが挙げられる。反応時間は 10 分間ないし 24 時間、好ましくは 0.5 ないし 6 時間である。反応温度は -20 から 200℃で行うことができる。

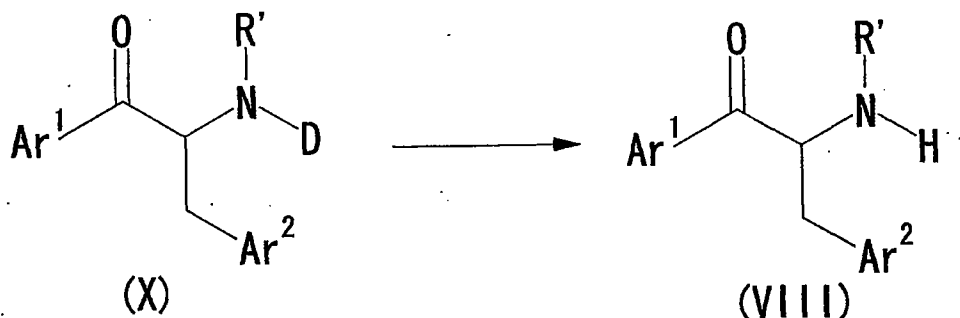
- 10 得られたアシルアジドをクルチウス転移反応に供することにより、イソシアネートに誘導する。該反応は得られたアシルアジドを 30 から 200℃に加熱することにより実施される。この際、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1, 8-ジアザビスクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 4-ジアザビスクロ [2. 2. 2] オク
- 15 タン (DABCO) などの塩基性化合物を 1-10 当量用いてもよい。この際、例えば水、アルコール類 (例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類 (例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類 (例えば酢酸エチルなど)、および非プロ
- 20 トン性極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) などの溶媒中で行うこともできる。反応時間は 10 分間ないし 24 時間、好ましくは 0.5 ないし 6 時間である。本反応条件下で、クルチウス反応に引き続く分子内環化反応を同一系内で進行させ、化合物 (VII') へ誘導することもできる。

- クルチウス反応により得られたイソシアネートの化合物 (VII') への誘導は、イ
- 25 ソシアネートを、30 から 200℃に加熱することにより実施される。この際、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1, 8-ジアザビスクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 4-ジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) などの塩基性化合物を 1-10 当量用いてもよい。この際、例えば水、アルコール類 (例えば、

- メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などの溶媒中で行うこともできる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。

化合物(XII)から化合物(VII')までの一連の反応はそれぞれの中間体を単離することなく、同一系内で行うこともできる。

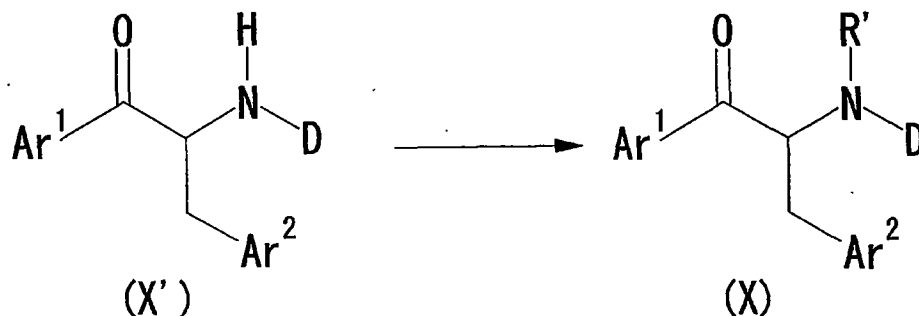
- 10 化合物(VIII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物(X)の化合物(VIII)への変換反応は、例えば化合物(II)の合成における(i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

- 15 化合物(X)はR'が水素原子ではない場合、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

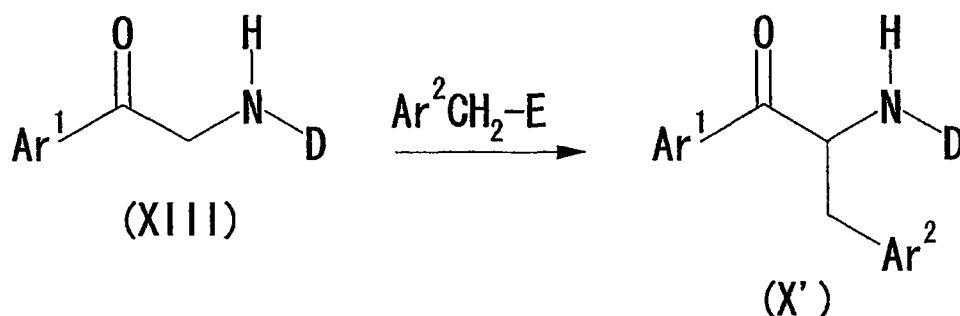


[式中の記号は、前記と同意義]

化合物(X')の化合物(X)への変換反応は、例えば化合物(VII)の合成に示す

方法と同様の条件下で行われる。

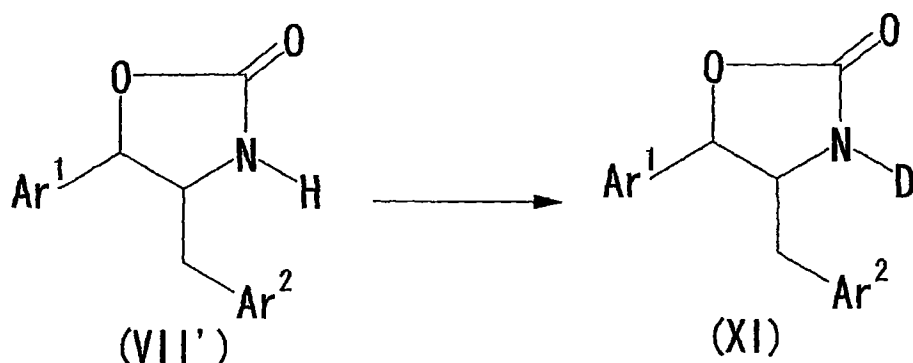
化合物 (X') (化合物 (X) で R' が水素原子の場合) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



- 5 [式中、Eはクロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、
p-トルエンスルホニルオキシ等のような脱離基を示し、その他の記号は前記と同
意義]

- 本反応は化合物 (XIII) を塩基性化合物存在下で $\text{Ar}^2\text{CH}_2-\text{E}$ と反応させて化
合物 (X') を得る方法である。該反応では化合物 (XIII) に対して、1 当量ないし
10 大過剰の塩基性化合物および1 当量ないし大過剰の $\text{Ar}^2\text{CH}_2-\text{E}$ を使用する。こ
の際用いる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水
素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、
ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1, 8-ジアザビシクロ
[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン
15 (DABCO) などが挙げられる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコ
ール類 (例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類 (例えば、テトラヒ
ドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、
塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類 (例えば、アセトン、メチルエチルケ
トンなど)、エステル類 (例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒
20 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) などが挙
げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間で
ある。反応温度は-20から200℃ (好ましくは0から80℃) で行うことがで
きる。

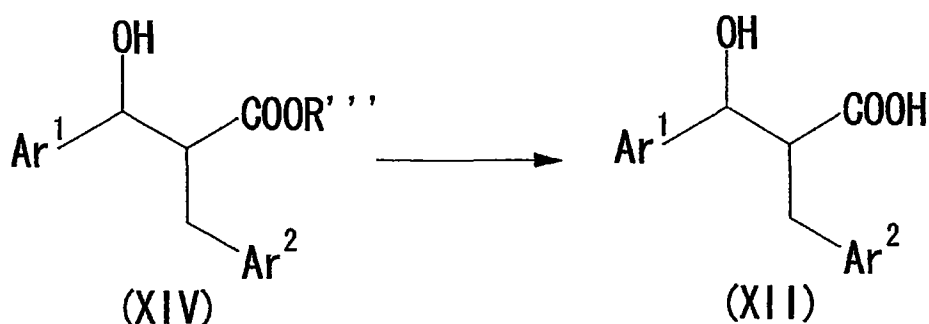
化合物 (XI) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

- 本反応は化合物 (VII') を塩基性化合物存在下でアミノ基の保護基を導入するための試薬と反応させて化合物 (XI) を得る方法である。該反応では化合物 (VII')
- 5 に対して、1 当量ないし大過剰の塩基性化合物および1 当量ないし大過剰のアミノ基の保護基を導入するための試薬を使用する。この際用いる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1, 8-ジアザビスクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、
- 10 1, 4-ジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) などが挙げられる。この際用いるアミノ基の保護基を導入するための試薬としては、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、酢酸クロリド、クロロ炭酸ベンジル、二炭酸ジ-tert-ブチルなどが挙げられる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類 (例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、
- 15 ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類 (例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類 (例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) などが挙げられる。反応
- 20 時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃ (好ましくは0から80℃) で行うことができる。

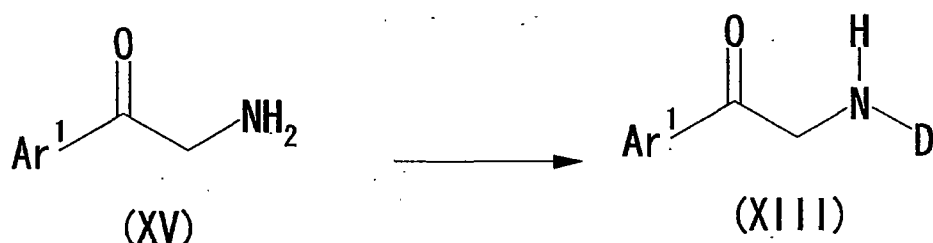
化合物 (XII) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中、R''' は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキルを示し、その他の記号は前記と同意義]

- 5 化合物 (XIV) のエステル基を加水分解して化合物 (XII) を得る方法である。エステル基の加水分解反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

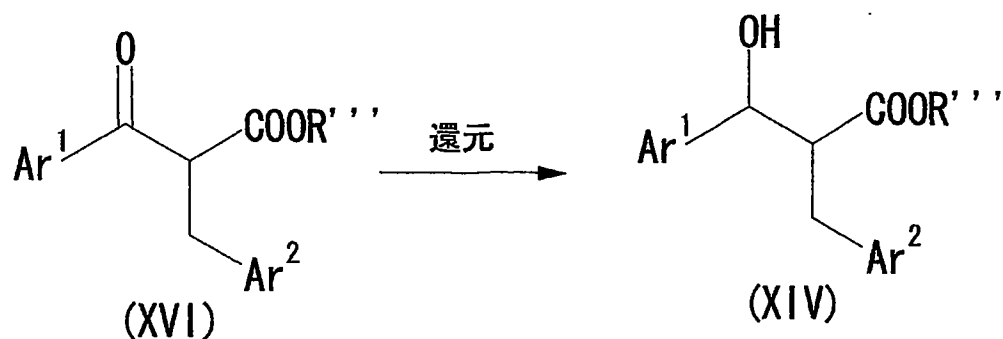
化合物 (XIII) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



- 10 [式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (XV) のアミノ基に保護基を導入して化合物 (XIII) を得る方法である。アミノ基を保護基で保護する反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

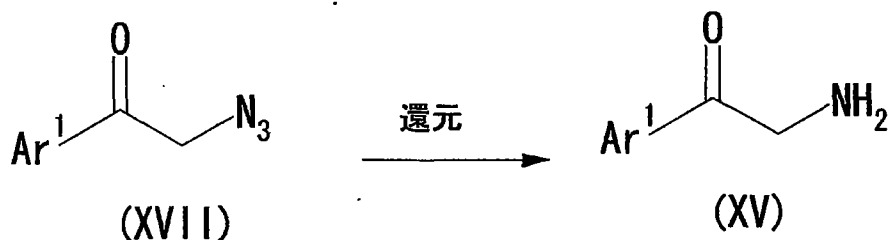
化合物 (XIV) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (XVI) の化合物 (XIV) への変換反応は、例えば化合物 (I) の合成における (i i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

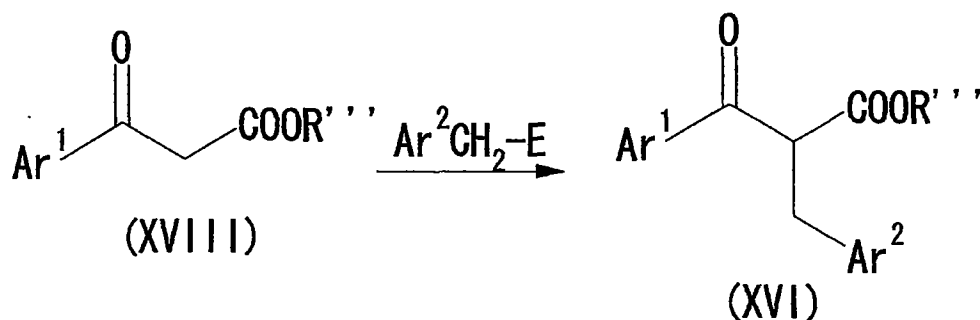
化合物 (XV) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (XVII) の還元反応では触媒存在下における接触水素添加などを用いることができる。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、適宜選択することができ、例えばアルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、エステル類（例えば酢酸エチルなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃（好ましくは-70から50℃）で行うことができる。

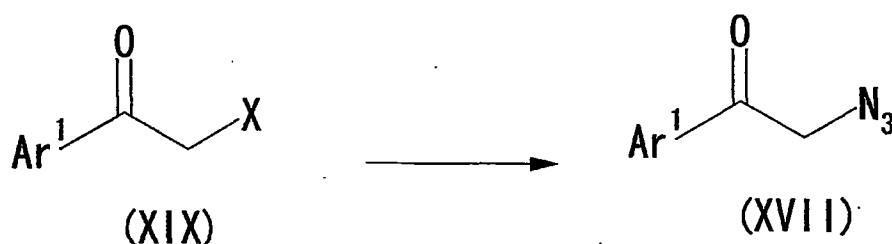
化合物 (XVI) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (XVIII) の化合物 (XVI) への変換反応は、例えば化合物 (X') の合成に示す方法と同様の条件下で行われる。なお、原料化合物である化合物 (XVIII) は例えば、Heterocycles, 23, 2277-2287 (1985)、J. Org. Chem., 53, 869-873 (1988)、J. Org. Chem., 53, 873-875 (1986)、Chem. Pharm. Bull., 38, 103-109 (1990) などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にして Ar^1COOH から、J. Am. Chem. Soc., 109, 7488-7494 (1987)、J. Org. Chem., 53, 2968-2971 (1988)、Tetrahedron Lett., 32, 7731-7734 (1991) などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にして $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ から、J. Heterocyclic Chem., 22, 1033-1034 (1985)、J. Heterocyclic Chem., 25, 1737-1740 (1988)、J. Med. Chem., 34, 798-806 (1991)、Tetrahedron, 46, 4473-4486 (1990)、J. Org. Chem., 64, 1512-1519 (1999) などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にして $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ から、合成することができる。

化合物 (XVII) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中、Xはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同意義]

本反応は化合物 (XIX) を1当量ないし大過剰のアジ化アルカリ金属塩（例えばアジ化ナトリウムなど）と反応させて化合物 (XVII) を得る方法である。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル

など)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0から50℃)で行うことができる。

また、上記目的化合物および原料化合物を合成する各反応において、使用される原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的とする化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、C₆₋₁₀アリール-オキシカルボニル(例えば、フェニルオキシカルボニルなど)、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁

5 -_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、 C_{6-10} アリールーオキシカルボニル（例えば、フェニルオキシカルボニルなど）、 C_{7-10} アラルキルーカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

10 また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

15 反応混合物からの化合物（I）およびその原料の分別精製は、通常の分別精製手段（例、抽出、濃縮、ろ過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー）に従って行われる。

かくして得られる化合物（I）が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和等）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体
20 または他の塩に変換することができる。

さらに、化合物（I）が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

本発明の化合物（I）および化合物（I'）は低毒性で、医薬品として有用であり、コレステリルエステル転送蛋白阻害作用を有し、優れたHDL-コレステロール上昇作用、LDL-コレステロール低下作用、VLDLコレステロール低下作用
25 およびトリグリセリド低下作用を有する。それゆえ、本発明の剤は、この薬理作用に基づく疾患の予防治療薬として有用である。すなわち、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）の高脂血症、特に高LDL-コレステロール血症、高リポ蛋白血症および高トリグ

リセリド血症、低HDLーコレステロール血症、並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術（PTCA）あるいはステント留置後の動脈再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、動脈硬化症、
5 間歇性跛行、脳卒中（脳梗塞、脳塞栓、脳出血など）、ラクネ梗塞、脳血管性痴呆、壊疽、糸球体硬化症、腎症、Tangier病等の治療および予防あるいは動脈硬化巣の進展抑制などに特に適している。

本発明の化合物（I）および化合物（I'）は、LDLーコレステロール低下作用を有するがHDLーコレステロール上昇作用を示さない薬剤と比較すると、LD
10 Lーコレステロール低下作用のみでは治療効果がない原発性低HDL血症などの予防・治療に有用である。高脂血症治療薬の最終目的は心筋梗塞等の致死的な疾患の発症を予防することであり、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤でも心筋梗塞などに対してある程度の発症予防効果が認められるが、HDLーコレステロール上昇剤は心筋梗塞等の発症をより強力に予防することが可能
15 である。更に、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤では治療効果が認められない患者や疾患・症状（例えば、難治性の高脂血症など）にも有効であり、血清脂質が正常レベルであるヒトにおいても、心筋梗塞等の致死的な疾患の発症率を抑制し、治療効果を改善することが可能である。

化合物（I）および化合物（I'）は、原末のままでよいが、通常製剤用担体、
20 例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロス
25 ポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン

酸等)等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の予防治療剤は、化合物(I)または化合物(I')を疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。化合物(I)および化合物(I')の本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分として化合物(I)または化合物(I')以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば日本薬局方記載の方法等)に従って調製される。

具体的には、錠剤の製造法は、化合物(I)または化合物(I')をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、化合物(I)または化合物(I')をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、化合物(I)または化合物(I')の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は化合物(I)または化合物(I')の一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。

また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。本発明の徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

- 10 本発明の徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Tween 80、HCO-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール812等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

- 20 本発明の徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ないし約300 μm であり、好ましくは、約1ないし約150 μm 、さらに好ましくは約2ないし約100 μm である。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

- 25 これらの疾患の治療において、化合物（I）および化合物（I'）は単独で予防及び／又は治療のために使用されてもよく、またその他の脂質低下薬、コレステロール低下薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、糖尿病治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、骨粗鬆症治療薬または慢性腎不全治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投

与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えば、(1) フィブラート類 (例えば、クロフィブラート、ベザフィブラート、ジェムフィプロジル、フェノフィブラート等) などの PPAR α 作動薬、ニコチン酸、その誘導体及び類縁体 (例えば、アシピモックス、プロブコール等)、(2) 胆汁酸結合樹脂 (例えば、コレスチラミン、コレスチポール等)、コレステロール吸収を抑制する化合物 (例えば、シトステロール、ネオマイシン等)、(3) コレステロール生合成を阻害する化合物 (例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバチタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン等の HMG-CoA 還元酵素阻害薬)、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬 (例えば、NB-598 及びその類縁化合物等)、スクアレン合成酵素阻害薬 (例えば、ベンゾオキサゼピン誘導体等) 等が挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレン-ラノステロールサイクラーゼ (例えば、デカリン誘導体、アザデカリン誘導体、インダン誘導体等)、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬 (implitapide 等) 等である。

また、糖尿病治療薬 [アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリン S、イスジリン類]；甲状腺機能低下症治療薬 [乾燥甲状腺 (チレオイド)、レボチロキシンナトリウム (チラージン S)、リオチロニジンナトリウム (サイロニン、チロミン)]；

ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン (プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム (プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール)、ベタメタゾン (リンデロン)]；抗凝固療法剤 [ジピリダモール (ベルサンチン)、塩酸ジラゼブ (コメリアン)、チロピジン、クロビドグレル、Xa 阻害剤]；慢性腎不全治療薬 [利尿薬 [例、フロセミド (ラシックス)、ブメタニド (ルネトロン)、アゾセミド (ダイアート)]、降圧薬 (例、ACE 阻害薬、(マレイン酸エナラプリル (レニベース)) 及び Ca 拮抗薬 (マニジピン)、 α 受容体遮断薬、AII 拮抗薬 (カンデサルタン)) などと組み合わせて、投与する際、好

ましくは経口投与で使用し得る。

さらに化合物（I）および化合物（I'）は、細胞の過剰増殖と関連する疾患の治療に適している。細胞の過剰増殖と関連する疾患の主要な例は腫瘍である。血清総コレステロール低下またはLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下により腫瘍増殖が抑えられることが報告されている（Lancet 339:1154-1156, 1992）。したがって、化合物（I）および化合物（I'）はLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下作用を有するので腫瘍の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて腫瘍の治療に使用し得る。他の適用可能な疾患としては、過剰増殖性皮膚疾患、例えば乾癬、基底細胞癌、扁平上皮癌、角化症および角質化疾患が挙げられる。

また過剰増殖性血管疾患、例えば、PTCA（経皮的血管形成術）あるいはバイパス手術の様な外科的手段により引き起こされる血管狭窄および閉塞は、平滑筋細胞の増殖に基づくものであり、本発明の化合物はLDL-コレステロールおよびVLDL-コレステロール低下作用から考えて、これらの疾患の治療および予防にも適している。その際それらは単独、または既知活性化合物、例えば静脈内投与されるヘパリンなどと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

本発明の化合物の更に可能な用途として、胆石の予防および治療が挙げられる。胆汁液中のコレステロールがその最高溶解度を越えたときにコレステロールの沈殿を生じ、胆石を形成する。フィブラート類の脂質低下薬は胆汁への中性ステロイド分泌を増加させ、また胆石形成の感受性を上昇させる。これとは対照的に、ロバスタチンまたはプラバスタチンの様なコレステロール生合成阻害薬は胆石形成を促進しないが、胆汁中コレステロール濃度の低下を生じるため胆石形成指数を低下し得る（Gut 31:348-350, 1990）。さらに、ウルソデオキシ胆汁酸と組み合わせると、ロバスタチンは胆石溶解に有効であることが報告されている（Gastroenterology 102, No. 4, Pt. 2, A319, 1992）。それゆえ、作用様式から考えて本発明の化合物は胆石の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の治療薬（例えばウルソデオキシ胆汁酸など）または既知の治療法（例えば衝撃波碎石術など）と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

本発明の化合物（I）および化合物（I'）は血中HDL-コレステロール上昇

作用を有する。血中HDL-コレステロール上昇により、コレステロールが余剰となった細胞からのコレステロールが搬出が促進される (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400) ので、アテローム性動脈硬化の治療および予防に適する。その生物学的性質を考えると、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの純発症、例えば、冠動脈疾患 (CHD)、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。

本発明の別の用途としてHDLの抗酸化作用に基づくものがある。血中の脂質過酸化物はLDLよりもはるかにHDLに高濃度になっており、またHDLには、例えばLDLの酸化など生体で生じる脂質過酸化を防御する役割がある (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400, Current Opinion in Lipidology 5 : 354-364)。

本発明のさらに別の用途として高血圧症およびその続発症がある。高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こす。一方、HDLは、酸化LDLによるEDRF (内皮由来弛緩因子) の生合成と遊離阻害を防ぎ、また、マクロファージにおいては血管弛緩因子のプロスタサイクリンを増加させることが知られている (Current Opinion in Lipidology 5 : 354-364)。本発明物質の脂質低下作用および血中HDL-コレステロール上昇作用から考えると、高血圧症およびその続発症、例えば、冠動脈疾患 (CHD)、脳虚血などの治療および予防に適している。その際、式 (I) または (I') の化合物またはその塩は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えばアンジオテンシン- II 拮抗薬 [例、ロサルタンカリウム (ニューロタン)、カンデサルタンレキセチル (プロプレス) 等]、ACE阻害薬 [例、マレイン酸エナラプリル (レニベース)、リシノプリル (ゼストリル、ロンゲス)、塩酸デラプリル (アデカット)、カプトプリル等]、カルシウム拮抗薬 [例、トシル酸アムロジピン (アムロジン、ノルバスク)、塩酸マニジピン (カルスロット) 等]、降圧利尿剤、 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬などが挙げられる。

本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の可能な用途として胃液・膵液や胆汁など細胞傷害性分泌液からの細胞保護作用に基づくものがある。体液-組織間細胞は主に apo J を発現しており、また胃液・膵液や胆汁など細胞傷害性分泌液に対

する自然のバリアとなっており、HDLは apo J (clusterin) のキャリアである (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400)。本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の血中HDL-コレステロール上昇作用から考えて、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は胃潰瘍、膵炎および肝炎等の治療および予防に適している。

本発明の化合物 (I) および化合物 (I') のさらに可能な用途として細胞増殖活性に基づくものがある。HDLは、単独であるいは増殖因子と共に血管内皮細胞 (EC) や角膜内皮など細胞の増殖を促進し、またHDLはヒトリンパ球の増殖を促進する (Current Opinion in Lipidology 3 : 222-226)。本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は血中HDL-コレステロール上昇作用を有する。これらの細胞増殖活性から考えて、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば冠動脈疾患、角膜損傷等の治療および予防に適している。また、免疫能低下に基づく疾患、例えば感染症や悪性腫瘍等の治療および予防にも適している。

本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の追加すべき用途として、HDLはヒト胎盤移植組織に特異的に作用し lactogen を分泌させる、また、マクロファージからの apoE分泌を促進する (Current Opinion in Lipidology 3 : 222-226)。その分泌促進活性を考えると、胎児発育不全等の治療および予防にも適している。

化合物 (I) および化合物 (I') の更に注目し得る適用例として、続発性高脂血症が挙げられる。これには、糖尿病、インスリン抵抗性 (シンドロームX)、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全等が含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を増悪させ、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、化合物 (I) および化合物 (I') はこれらの疾患の治療及び進展予防にも適しており、その際、化合物 (I) および化合物 (I') は単独で、又は既知の活性化合物、つまり糖尿病治療薬との併用では、例えば、(1) 利尿薬 (例えば、フロセミド、スピロラクトン等)、(2) 交感神経抑制薬 (例えば、アテノロール等)、(3) アンジオテンシンII拮抗薬 (例えば、ロサルタン、カンデサルタン等)、(4) ア

ンジオテンシン I 変換酵素阻害薬（例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等）、（5）カルシウム拮抗薬（例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等）等が挙げられ、また、甲状腺機能低下症の治療薬との併用では、乾燥サイロイド、レボチロキシナトリウム、リオチロニンナトリウム等と、また腎疾患治療薬との併用では、プレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、フロセミド、ブメタニド、アゾセミド等と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

化合物（I）および化合物（I'）はアルツハイマー病の予防、治療にも有用である。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。式（I）または（I'）で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグなどの CETP 阻害薬は、その優れた HDL-コレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、CETP 阻害薬は、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、アリセプト、エクセロンなど）、アミロイド β 産生・分泌阻害薬（例えば、JT-52 や LY-374973 などの γ あるいは β セクレターゼ阻害剤、あるいは SIB-1848 など）、アミロイド β 凝集阻害薬（例えば、PTI-00703 や BETABLOC (AN-1792) など）などが挙げられる。

化合物（I）および化合物（I'）のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。化合物（I）および化合物（I'）の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際、化合物（I）および化合物（I'）は単独あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組合わせとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イプリフラボン（オステン）、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミン D 製剤〔例、アルファカルシドール、カルシトリオール等〕、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、クロドロネート等）などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTH などの骨形成促進剤などが挙げられる。

加えて、化合物（I）および化合物（I'）は、高カイクロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性膵炎の治療に適している。膵炎発症の機序については、カイ

ロミクロンによって腓毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため腓リパーゼによってトリグリセリドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の化合物(I)および化合物(I')はトリグリセリド低下作用を有するので腓炎の

5 治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて腓炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、本発明の化合物(I)および化合物(I')は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独であるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用に

10 アプロチニン(トラジロール)、メシル酸ガベキサート(エフオーワイFOY)、メシル酸ナファモスタット(フサン)、シチコリン(ニコリン)、ウリナスタチン(ミラクリッド)等があげられる。又疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。

本発明の化合物(I)および化合物(I')の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセリド値と血液凝固に關与する第VII因子とは正相関し、

15 ω -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセリドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセリド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベーター

20 ヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセリドが線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、トリグリセリド低下作用から考えて、化合物(I)および化合物(I')は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワーファリン)、Xa阻害薬〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ(アンツーラン)、ジピリダモール(ペルサンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ)〕

25

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤；

心筋保護薬：心臓ATP-K開口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例：抗体、ワクチン製剤など)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせ、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(Pepton社社のDIAPEP-277など)などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など)を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白(例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。

また、心臓再生、腎再生、膵再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞(骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など)の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

本発明の製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等によってもことなるが、例えば、動脈硬化治療剤として、成人患者に経口的に投与する場合、化合物(I)または化合物(I')として1日当たり0.2-50mg/day、好ましくは1.5-30mg/dayを1-数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

また、本発明の徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分である化合物

(I) または化合物 (I') の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、1日ないし3日あるいは1週間ないし3カ月に1回等状況によって適宜選ぶことができる。

以下に、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の薬理効果を示す実験結果
5 について記載する。

試験例1 コレステリルエステル転送蛋白阻害活性の測定

1) 超低比重リポ蛋白 (VLDL) - 低比重リポ蛋白 (LDL) の調製

新鮮ウサギ血清をKBrで1.063 g/mlに比重調整後、超遠心分離操作 (SW41-Ti, 40,000 rpm, 18 hrs, 4°C, Beckman model L8-55) により浮上する画分 (VLDL-LDL, 比重<1.063 g/ml) を集め、0.15M NaCl-10mM Tris-HCl, pH7.4 (TBS) に対して透析を行い、フィルターで無菌濾過後、4°Cで保存した。

2) BODIPY-CEマイクロエマルジョン (BOBIPY-CE-ME) の調製

egg PC (ホスファチジルコリン) (5 ng)、トリオレイン (2 mg) にBODIPY-CE (0.6 mg) のクロロホルム溶液を加え溶解後、窒素ガス環流下で脂質を風乾し、さらに高真空下で溶媒を除去した。この脂質に、ヒトHDL (1.063 < d < 1.21) よりクロロホルム-メタノール (2:1, v/v) で脱脂後、6M尿素含有TBSに溶解し、TBSに対して透析して得たapo HDL溶液 (7.5 ml) を加え、ソニック (BRANSON SONIFIRE CELL DISRUPTOR 200、ダイアル6、5 min×4) を行いBOBIPY-CE-MEを調製した。遠心分離 (CENTRIPREP 10) 後、フィルターで無菌濾過し、4°Cで保存した。

3) 標準測定系

被検化合物 (20%DMSO溶液) 5 μl、TBS 75 μl、acceptor リポ蛋白 (VLDL-LDL) 20 μl および部分精製ヒトCETP 25 μl を混合し、37°Cで30分間保温後、BODIPY-CE-ME 25 μl を加え (全部で150 μl)、転送反応を開始した。37°C、30分間反応後、Ex. 490 nm / Em. 530 nmで蛍光強度を測定した。CETP阻害活性 (阻害

率%) は以下に示す式で計算した。

$$\% \text{ inhibition} = \left(1 - \frac{(FU_{\text{test } 30} - FU_{\text{test } 0})}{(FU_{\text{test } 30} - FU_{\text{control } 0})} \right) \times 100$$

4) 50%ヒト血漿含有測定系

被検化合物 (20% DMSO 溶液) 5 μ l、ヒト血漿 75 μ l、accept
 5 or リポ蛋白 (VLDL-LDL) 20 μ l および部分精製ヒト CETP 25
 μ l を混合し、37℃で30分間保温後、BODIPY-CE-ME 25 μ l を加
 え (全部で150 μ l)、転送反応を開始した。37℃、60分間反応後、Ex.
 490 nm / Em. 530 nm で蛍光強度を測定した。CETP 阻害活性 (阻害
 率%) は以下に示す式で計算した。

$$\% \text{ inhibition} = \left(1 - \frac{(FU_{\text{test } 60} - FU_{\text{test } 0})}{(FU_{\text{test } 60} - FU_{\text{control } 0})} \right) \times 100$$

10 IC₅₀ 値は被検化合物濃度の対数と阻害率とをプロットすることにより50%
 阻害を示す濃度として求めた。

結果を表1に示す。

表 1

コレステリルエステル転送蛋白阻害活性

化合物 (実施例番号)	コレステリルエステル転送蛋白阻害活性 IC ₅₀ (μM)	
	標準測定系	50%ヒト血漿含有測定系
29	0.12	—
30	0.3	2.5
122	0.015	0.49
123	0.035	0.95
124	0.046	2.4
125	0.051	2.0
126	0.070	1.0
155	0.095	2.1
177	0.091	—
210	0.088	1.4
216	0.040	0.70
217	0.0084	0.08
218	0.056	0.66
220	0.030	1.4
222	0.079	—
271	0.17	1.4
274	0.052	3.1
226 (+) 一体	0.4	4.2
227 (+) 一体	0.21	1.7
228 (+) 一体	0.030	0.99
229 (+) 一体	0.0086	0.24

- 上記結果から明らかなように、本化合物はすぐれたコレステリルエステル転送蛋白阻害活性を有している。

実施例

本発明は、さらに下記の実施例および参考例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 10 ¹H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニニ200 (200MHz)で測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。%は特に断らない限り重量%

を意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温(常温)とは、約20℃から約30℃の温度を表す。

なお、実施例、参考例中の各記号は次の意味を表す。s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クアルテット、br : 幅広い、J : カップリング定数、dd : ダブルダブルレット、m : マルチプレット、Hz : ヘルツ、 CDCl_3 : 重クロロホルム、 DMSO-d_6 : 重ジメチルスルホキシド、 CD_3OD : 重メタノール、% : 重量%。

実施例 1

N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -1-ナフタレンカルボキサミド

1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソエチル] ホルムアミド

α -ブromo-4-フルオロアセトフェノン 30.0 g (0.138 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド 200 ml 溶液に氷冷下アジ化ナトリウム 8.99 g (0.136 mol) を加え氷冷下30分間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をメタノール 300 ml に溶解し、10% Pd/C (50% 含水) 3.0 g と濃塩酸 12.7 ml (0.152 mol) を加えた後、水素気流下で21時間攪拌した。触媒をろ別した後、反応液を減圧濃縮した。残留物にギ酸ナトリウム 10.3 g (0.152 mol)、無水酢酸 140 ml、ギ酸 70 ml の混合溶液を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物 20.21 g (81%) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 4.79 (2H, dd, J = 0.6 Hz, 4.4 Hz), 6.73 (1H, br s), 7.14-7.30 (2H, m), 7.97-8.10 (2H, m), 8.35 (1H, s).

2) 2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチルホルムアミド

60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.55 g (0.0138 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド 16 ml 溶液にN- [2- (4-フルオロフェニル)

-2-オキソエチル] ホルムアミド 1.66 g (9.17 ミリモル) を氷冷下で加え
 30 分間攪拌した。反応液に 4-(トリフルオロメチル) ベンジルブロミド 1.7
 0 ml (0.011 モル) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽
 出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下
 5 濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン
 = 1/2-1/1) で精製し、目的物 1.65 g (53%) を結晶として得た。
 mp 78-81°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.13 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 13.8 Hz),
 3.38 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.87-5.96 (1H, m), 6.52 (1H, br d, J
 = 7.8 Hz), 7.07-7.25 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.04 (2H, m),
 10 8.25 (1H, s); IR (KBr) 3295, 1680, 1661 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄NO₂: C,
 60.18; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 59.99; H, 3.87; N, 4.05

3) 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)
 フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩
 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フ
 15 エニル]メチル]エチルホルムアミド 13.87 g (40.9 ミリモル) のメタノ
 ール 100 ml 溶液に濃塩酸 3.8 ml (45.0 ミリモル) を加え、2 時間加熱
 還流した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで洗浄して、目的物 13.
 63 g (96%) を結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 3.17-3.29 (2H, m), 5.48 (1H, t, J = 6.6 Hz),
 20 7.27-7.44 (4H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.04-8.15 (2H, m), 8.38 (2H,
 br s).

4) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメ
 チル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド
 1-ナフトエ酸 0.49 g (2.84 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド
 25 10 ml 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩
 酸塩 0.74 g (3.87 ミリモル) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
 0.59 g (3.87 ミリモル) を加え 5 分間攪拌した後、2-(4-フルオロフェ
 ニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル
 アミン・塩酸塩 0.9 g (2.58 ミリモル) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.

0] -7-ウンデセン 0.42 ml (2.84 ミリモル) を加え 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4) により精製して、目的物 0.92 g (77%)

5 を結晶として得た。

mp 163-164°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.19 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.39-7.59 (6H, m), 7.83-7.97 (2H, m), 8.04-8.16 (3H, m); IR (KBr) 3289, 1686, 1640 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₁₉F₄NO₂·

10 0.2H₂O: C, 69.14; H, 4.17; N, 2.99. Found: C, 69.27; H, 4.07; N, 2.85.

5) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド 500 mg (1.08

15 ミリモル) のメタノール 5 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 20 mg (0.53 ミリモル) を加え氷冷下 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) により精製して目的物 480 mg (96%、(1RS, 2SR)

20 体/(1RS, 2RS) 体 = 1/3) を結晶として得た。

mp 159-181°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.86 (1H×1/4, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 3.07 (1H×3/4, dd, J = 4.8 Hz, 15.0 Hz), 3.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.27 (1H×3/4, d, J = 4.6 Hz), 3.37 (1H×1/4, d, J = 3.6 Hz), 4.61 (1H×3/4, ddd, J = 3.4 Hz, 7.6 Hz, 16.8 Hz), 4.73-4.86 (1H×1/4, m), 4.89 (1H×3/4, t, J = 7.8 Hz), 5.08 (1H×1/4, t, J = 3.6 Hz), 5.98 (1H×1/4, d, J = 8.4 Hz), 6.20 (1H×1/4, d, J = 9.2 Hz), 6.99-7.14 (2H, m), 7.16-7.55 (9H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, t, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3384, 3304, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.21; H, 4.58; N, 3.03.

実施例 2

N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 1- (4-フルオロフェニル) -1-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (600 mg, 1.73 mmol) と 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 (354 mg, 1.90 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (496 mg, 2.59 mmol) と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (396 mg, 2.59 mmol) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.28 ml, 1.90 mmol) を加えて終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (10 ml) と水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、
 15 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド (665 mg, 80%) を得た。

mp 149-150°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1693, 1634, 1539, 1510.

- 20 Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.14; H, 4.41; N, 2.92

Found: C, 70.09; H, 4.42; N, 2.91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.71 (3H, s), 3.19 (1H, dd, $J = 14.0, 6.2$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 14.0, 6.2$ Hz), 6.16 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.14-7.32 (5H, m), 7.36-7.64 (5H, m), 7.98-8.18 (4H, m).

- 25 2) N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド (400 mg, 0.83 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (210 mg, 1.67 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (63 mg, 1.67 mmol) を加え、1 時間

- 攪拌した。反応液を1規定塩酸(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=10:1の
- 5 混合溶媒で洗浄して、表題化合物((1RS, 2SR)体:(1RS, 2RS)体=1:2, 329mg, 82%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1634, 1510, 1125.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.56; H, 4.75; N, 2.80.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 2.70–3.10 (1H, m), 3.44 (2/3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.53 (1/3H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.50–4.68 (2/3H, m), 4.70–4.90 (1H, m), 5.04–5.10 (1/3H, m), 5.95 (1/3H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.19 (2/3H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96–7.70 (13H, m), 7.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例3

- 15 N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキサミド

- 1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキサミド
- 20

- 実施例1の4)と同様にして、目的物1.01g(77%)を結晶として得た。
mp 133–135°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.87–2.02 (2H, m), 2.18–2.26 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 5.2$ Hz, 14.0 Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 13.8 Hz), 5.78–5.88 (1H, m), 6.26 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05–7.33
- 25 (9H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.92–8.03 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.26; H, 5.07; N, 3.06. Found: C, 68.07; H, 4.79; N, 3.10.

- 2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカル

ボキサミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 144 mg (29%、(1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 4/1) を結晶として得た。

mp 145-151°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.70-2.94 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.30-4.56 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.38 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.00-7.60 (13H, m); IR (KBr) 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05. Found: C, 67.85; H, 5.61; N, 3.04.

実施例 4

10 N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4- (2-チオフェニル) 酪酸アミド
 1) 1- (4-フルオロフェニル) -1-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (600 mg, 1.73 ミリモル) と 4- (2-チロフェニル) 酪酸 (323 mg, 1.90 ミリモル) の N, N-ジメチルホルム
 15 アミド (10 ml) 溶液に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (496 mg, 2.59 ミリモル) と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (396 mg, 2.59 ミリモル) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.28 ml, 1.90 ミリモル) を加えて終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (10 ml) と水 (100 ml) を加え、酢酸エチ
 20 ル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4- (2-チオフェニル) 酪酸アミド (445 mg, 56%) を得た。

25 mp 123-124°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3275, 1651, 1597, 1508, 1325, 1232, 1159, 1124.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 62.19; H, 4.57; N, 3.02

Found: C, 62.02; H, 4.69; N, 3.28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.10 (2H, m), 2.26 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.84 (2H, t,

J = 7.4 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 3.33 (1H, d, J = 14.0, 5.2 Hz), 5.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.28 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.04-7.24 (5H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

- 5 2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド (300 mg, 0.65ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (163 mg, 1.30ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (49 mg, 1.30ミリモル) を加え、1時間攪拌
- 10 した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、得られた粗結晶をヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 の混合溶媒で洗浄して、表題化合物 ((1RS, 2SR) 体 : (1RS, 2RS) 体 = 1 :
- 15 1, 204 mg, 68%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645, 1510, 1225, 1165, 1125.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 61.92; H, 4.98; N, 3.01

Found: C, 61.94; H, 4.98; N, 2.94.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.96 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.60-3.00 (3H, m),
- 20 3.43 (1/2H, d, J = 5.2 Hz), 3.51 (1/2H, d, J = 3.6 Hz), 4.14-4.32 (1/2H, m), 4.36-4.52 (1/2H, m), 4.68-4.80 (1/2H, m), 4.90-4.98 (1/2H, m), 5.44 (1/2H, d, J = 8.4 Hz), 5.66 (1/2H, d, J = 8.4 Hz), 6.62-6.72 (1H, m), 6.88-7.60 (10H, m).

実施例 5

- 25 N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド
- 1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.84 g (71%) を結晶として得た。

mp 158-159°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.64-1.93 (8H, m), 2.47-2.64 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 13.6 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.8 Hz), 5.78-5.88 (1H, m), 6.30 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.94-8.02 (2H, m); IR (KBr) 3274, 1684, 1644 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₄NO₂: C, 64.86; H, 5.20; N, 3.44. Found: C, 64.77; H, 5.13; N, 3.36.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物433mg(86%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/4)を結晶として得た。

mp 139-155°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.40-1.80 (8H, m), 2.36 (1H, br s), 2.71-3.07 (2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 4.12 (1H×4/7, ddd, J = 3.6 Hz, 8.0 Hz, 15.4 Hz), 4.33-4.47 (1H×3/7, m), 4.75 (1H×4/7, t, J = 7.2 Hz), 4.95 (1H×3/7, t, J = 6.6 Hz), 5.40 (1H×3/7, br d, J = 8.4 Hz), 5.62 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m); IR (KBr) 3312, 1651 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₃F₄NO₂: C, 64.54; H, 5.66; N, 3.42. Found: C, 64.58; H, 5.89; N, 3.67.

実施例6

4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.16g(93%)を結晶として得た。
mp 171-172°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 6.00 (1H, m), 6.97-7.28 (7H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74-7.85 (2H, m), 7.97-8.09 (2H, m); IR (KBr) 3316, 1698, 1638 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₆F₅NO₂: C, 63.74; H, 3.72; N, 3.23. Found: C, 63.57; H, 3.87; N, 3.23.

2) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-

(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] ベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 4.23 mg (94%、(1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 3/7) を結晶として得た。

mp 155-179°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.90-2.97 (2H×1/3, m), 3.14 (2H×
5 2/3, d, J = 7.6 Hz), 3.22 (1H×2/3, d, J = 4.2 Hz), 3.48 (1H×1/3, d, J =
3.8 Hz), 4.42 (1H×2/3, ddd, J = 3.4 Hz, 7.2 Hz, 15.8 Hz), 4.51-4.68 (1H
×1/3, m), 4.83 (1H×2/3, t, J = 3.9 Hz), 5.08 (1H×1/3, t, J = 3.1 Hz),
6.09 (1H×1/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.34 (1H×2/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.93-7.13
(4H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.37-7.62 (6H, m); IR (KBr) 3301, 1636 cm⁻¹; Anal.
10 Calcd for C₂₃H₁₈F₅NO₂: C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22. Found: C, 63.34; H, 4.36;
N, 3.24.

実施例 7

N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4-メトキシベンズアミド

15 1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4-メトキシベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1.11 g (87%) を結晶として得た。
mp 144°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.21 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.48
(1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.6 Hz), 3.86 (3H, s), 6.01 (1H, ddd, J = 4.6 Hz, 4.8
20 Hz, 6.6 Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.12-7.25 (2H,
m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71-7.79 (2H, m), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr)
3279, 1694, 1651 cm⁻¹; Anal: Calcd for C₂₄H₁₉F₄NO₃: C, 64.72; H, 4.30; N, 3.14.
Found: C, 64.53; H, 4.27; N, 3.25.

2) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4-メトキシベンズアミド
25

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 0.48 g (96%、(1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 3/2) を結晶として得た。

mp 174-176°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.90-2.98 (2H×3/5, m), 3.12 (2H×
2/5, d, J = 7.4 Hz), 3.76 (1H×2/5, d, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.99 (1H

×3/5, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.46 (1H×2/5, m), 4.49-4.66 (1H×3/5, m), 4.81 (1H×2/5, t, J = 8.2 Hz), 5.06 (1H×3/5, t, J = 3.0 Hz), 6.08 (1H×3/5, d, J = 8.2 Hz), 6.32 (1H×2/5, d, J = 8.6 Hz), 6.82-7.13 (4H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.34-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3341, 1609 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₁F₄NO₃: C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13. Found: C, 64.49; H, 4.74; N, 3.02.

実施例 8

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.90 g (83%) を結晶として得た。
mp 169-170°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.51-1.52 (5H, m), 1.62-1.88 (5H, m), 2.04-2.20 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 5.76-5.88 (1H, m), 6.30 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, t, J = 17.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.04 (2H, m); IR (KBr) 3274, 1686, 1640 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₃F₄NO₂: C, 65.55; H, 5.50; N, 3.32. Found: C, 65.52; H, 5.48; N, 3.44.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド
実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 480 mg (96%, (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 1 / 1) を結晶として得た。

mp 161-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.08-1.34 (5H, m), 1.48-1.80 (5H, m), 1.92 (1H, br s), 2.77 (0.5H, dd, J = 9.8 Hz, 14.6 Hz), 2.90 (0.5H, dd, J = 5.4 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.76 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 3.79 (0.5H, s), 4.11 (0.5H, ddd, 3.8 Hz, 7.8 Hz, 15.8 Hz), 4.33-4.50 (0.5H, m), 4.76 (0.5H, t, J = 9.0 Hz), 4.94 (0.5H, t, J = 7.0 Hz), 5.38 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 5.61 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.95-7.12 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.54 (2H, t, J = 18.0 Hz); IR (KBr) 3384, 3304, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄NO₂: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 64.99;

H, 5.97; N, 3.25.

実施例 9

4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

- 5 1) 4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1.20 g (92%) を結晶として得た。
mp 150-153°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz),
3.49 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.00 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 6.6 Hz, 6.6
10 Hz), 7.02 (1H, br s), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (2H, t, J = 8.6 Hz),
7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8
Hz), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1686, 1644 cm⁻¹; Anal. Calcd for
C₂₃H₁₈ClF₄NO₂: C, 61.41; H, 3.59; N, 3.11. Found: C, 61.41; H, 3.80; N, 3.09.

- 15 2) 4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 467 mg (93%, (1RS, 2SR)
体 / (1RS, 2RS) 体 = 1 / 1) を結晶として得た。
mp 170-180°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.92 (0.5H, br s), 2.96 (0.5H, s),
3.04 (0.5H, d, J = 4.8 Hz), 3.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.32 (0.5H, d, J =
20 3.8 Hz), 4.35-4.50 (0.5H, m), 4.53-4.68 (0.5H, m), 4.84 (0.5H, t, J = 3.7
Hz), 5.08 (0.5H, t, J = 3.8 Hz), 6.08 (0.5H, br d, J = 7.4 Hz), 6.34 (0.5H,
br d, J = 9.2 Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.21-7.61 (10H, m); IR (KBr) 3310,
1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₈ClF₄NO₂: C, 61.14; H, 4.02; N, 3.10. Found:
C, 61.10; H, 4.22; N, 3.15.

25 実施例 10

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-フェニルベンズアミド

- 1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-フェニルベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.81 g (57%) を結晶として得た。

mp 148-149°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, $J = 5.2$ Hz, 13.6 Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 5.80 (1H, ddd, $J = 5.6$ Hz, 6.6 Hz, 9.2 Hz), 6.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (2H, t, $J =$
5 8.4 Hz), 7.27-7.62 (1H, m), 7.87 (2H, dd, $J = 5.0$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3281, 1684 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.87; H, 4.31; N, 2.85. Found: C, 70.87; H, 4.30; N, 2.83.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-フェニルベンズアミド

10 実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 0.48 g (95%、(1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 2 / 3) を結晶として得た。

mp 133-134°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.25-2.88 (3H, m), 4.22-4.52 (1H, m), 4.54 (1H \times 3/5, t, $J = 4.4$ Hz), 4.64 (1H \times 2/5, t, $J = 3.8$ Hz), 5.39 (1H \times 2/5, d, $J = 8.8$ Hz), 5.65 (1H \times 3/5, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92-7.15 (4H, m),
15 7.20-7.56 (13H, m); IR (KBr) 3335, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.46; H, 4.62; N, 2.93.

実施例 11

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフエンカルボキサミド

20 1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフエンカルボキサミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.94 g (78%) を結晶として得た。

mp 130-131°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.21 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 13.8 Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz, 13.6 Hz), 5.93-6.04 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 7.0$
25 Hz), 7.05-7.24 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m); IR (KBr) 3308, 1694, 1682 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 59.85; H, 3.59; N, 3.32. Found: C, 59.83; H, 3.34; N, 3.24.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフエンカルボキサミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 0.45 g (89%、(1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 2/1) を結晶として得た。

mp 135-164°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.92 (2H \times 2/3, d, J = 7.8 Hz), 3.10-3.15 (1H, m), 3.40 (1H \times 2/3, d, J = 3.8 Hz), 4.30-4.64 (1H, m), 4.82 (1H \times 1/3, t, J = 4.0 Hz), 5.08 (1H \times 2/3, t, J = 3.3 Hz), 6.00 (1H \times 2/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.25 (1H \times 1/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.94-7.14 (3H, m), 7.21-7.61 (8H, m); IR (KBr) 3301, 1636 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 59.57; H, 4.05; N, 3.31. Found: C, 59.59; H, 4.15; N, 3.24.

実施例 1 2

10 N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1.32 g (95%) を結晶として得た。

15 mp 172-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.23 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.01 (1H, ddd, J = 5.2 Hz, 6.4 Hz, 7.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, br s), 7.21 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.10 (2H, m); IR (KBr) 3303, 1688, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 59.63; H, 3.34; N, 2.90. Found: C, 59.55; H, 3.58; N, 2.89.

2) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 444 mg (88%、(1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 1/6) を結晶として得た。

25 mp 167-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.87 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.17 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.40-4.56 (1H, m), 4.86 (1H \times 6/7, t, J = 3.4 Hz), 5.10 (1H \times 1/7, s), 6.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.95-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (4H, s); IR (KBr) 3426, 3335, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89.

Found: C, 59.34; H, 3.961; N, 2.89.

実施例 1 3

4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

- 5 1) 4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1.16 g (86%) を結晶として得た。
mp 120-121°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.46
(2H, m), 1.53-1.70 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 4.6
10 Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 13.6 Hz), 6.02 (1H, ddd, J = 4.8
Hz, 6.4 Hz, 7.4 Hz), 7.00-7.28 (7H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (2H,
d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1688, 1636 cm⁻¹; Anal. Calcd
for C₂₇H₂₅F₄NO₂: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.95; H, 5.43; N, 2.96.

- 15 2) 4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 9.46 mg (95%、(1RS, 2SR)
体/(1RS, 2RS)体 = 4/3) を結晶として得た。

mp 138-158°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24-1.43
(2H, m), 1.50-1.67 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.90 (1H×4/7, d, J
20 = 3.4 Hz), 2.94 (1H×4/7, s), 3.13 (2H×3/7, d, J = 4.4 Hz), 3.88 (1H×4/7,
d, J = 3.8 Hz), 4.37 (1H×3/7, ddd, J = 2.8 Hz, 7.0 Hz, 15.4 Hz), 4.52-4.67
(1H×4/7, m), 4.82 (1H×3/7, t, J = 4.2 Hz), 5.06 (1H×4/7, t, J = 3.5 Hz),
6.14 (1H×4/7, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H×3/7, d, J = 8.6 Hz), 6.91-7.32 (6H,
m), 7.35-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3274, 1615 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₇F₄NO₂:
25 C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.35; H, 5.89; N, 3.04.

実施例 1 4

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-ナフタレンカルボキサミド

- 1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメ

チル) フェニル] メチル] エチル] -2-ナフタレンカルボキサミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1. 03 g (77%) を結晶として得た。
mp 139-141°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.26 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz),
3.54 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.4 Hz), 6.04-6.14 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.2
5 Hz), 7.17-7.28 (3H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.51-7.64 (2H, m), 7.80-7.97
(4H, m), 8.01-8.11 (2H, m), 8.29 (1H, s); IR (KBr) 3293, 1694, 1645 cm⁻¹;
Anal. Calcd for C₂₇H₁₉F₄NO₂: C, 69.67; H, 4.11; N, 3.01. Found: C, 69.67; H,
4.11; N, 3.01.

2) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオ
10 ロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2-ナフタレンカルボキサミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 0. 50 g (100%、(1RS, 2SR)
体 / (1RS, 2RS) 体 = 1 / 1) を結晶として得た。
mp 148-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.20 (1H,
d, J = 7.8 Hz), 3.38-3.53 (0.5H, m), 3.67-3.77 (0.5H, m), 4.39-4.55 (0.5H,
15 m), 4.59-4.75 (0.5H, m), 4.85-4.93 (0.5H, m), 5.14 (0.5H, t, J = 3.0 Hz),
6.28 (0.5H, br s), 6.53 (0.5H, br s), 6.94-7.13 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m),
7.41-7.65 (7H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 8.04 (1H, d, J = 4.4 Hz); IR (KBr)
3351, 1640 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found:
C, 68.51; H, 5.02; N, 2.67.

20 実施例 15

N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチ
ル) フェニル] メチル] エチル] アダマンタン-1-カルボキサミド

1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメ
チル) フェニル] メチル] エチル] アダマンタン-1-カルボキサミド

25 実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0. 89 g (78%) を結晶として得た。
mp 169-170°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.71 (6H, d, J = 2.6 Hz), 1.81 (6H,
d, J = 3.0 Hz), 2.04 (3H, br s), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.34
(1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.75-5.85 (1H, m), 6.49 (1H, br d, J = 7.6
Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz),

7.93-8.03 (2H, m); IR (KBr) 3347, 1682, 1632 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.41; H, 5.70; N, 2.93.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]アダマンタン-1-カルボキサミド

5 実施例1の5)と同様にして、目的物488mg (97%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.55-1.74 (12H, m), 1.97 (3H, br s), 2.63-3.06 (2H, m), 4.01 (1H, br t, $J = 3.4$ Hz), 4.09 (1H \times 2/5, ddd, $J = 4.0$ Hz, 7.6 Hz, 15.6 Hz), 4.33-4.47 (1H \times 3/5, m), 4.75 (1H \times 2/5, t, $J = 8.8$ Hz), 4.91 (1H \times 3/5, t, $J = 6.6$ Hz), 5.48 (1H \times 3/5, d, $J = 7.6$ Hz), 5.76 (1H \times 2/5, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94-7.13 (2H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48-7.59 (2H, m); IR (KBr) 3441, 3353, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.20; H, 6.15; N, 2.95. Found: C, 67.72; H, 6.31; N, 2.86.

実施例16

15 N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.89g (78%)を結晶として得た。
 20 mp 147-150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.17 (9H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 5.2$ Hz, 13.6 Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, 14.0 Hz), 5.74-5.84 (1H, m), 6.52 (1H, br d, $J = 6.6$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12-7.24 (2H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.94-8.04 (2H, m); IR (KBr) 3391, 1682, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 63.79; H, 5.35; N, 3.54. Found: C, 63.72; H, 5.21; N, 3.48.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物498mg (99%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 97–99°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.00 (9H, s), 2.69–3.08 (2H, m), 3.83 (1H, br s), 4.13 (1H \times 2/5, ddd, J = 3.6 Hz, 8.0 Hz, 15.8 Hz), 4.34–4.47 (1H \times 3/5, m), 4.76 (1H \times 2/5, t, J = 4.0 Hz), 4.92 (1H \times 3/5, t, J = 3.2 Hz), 5.54 (1H \times 3/5, t, J = 7.0 Hz), 5.83 (1H \times 2/5, m), 6.95–7.12 (2H, m), 7.17–7.25 (2H, m), 7.31–7.40 (2H, m), 7.47–7.59 (2H, m); IR (KBr) 3333, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 63.47; H, 5.83; N, 3.52. Found: C, 63.33; H, 5.74; N, 3.50.

実施例 17

N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2, 3, 4-トリメチルベンズアミド

1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2, 3, 4-トリメチルベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.48 g (36%) を結晶として得た。
mp 141–143°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.08 (6H, s), 2.25 (3H, s), 3.14 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.07–6.18 (1H, m), 6.37 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 6.80 (2H, s), 7.18 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.24–7.31 (2H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.01–8.11 (2H, m); IR (KBr) 3237, 1694, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.26; H, 5.07; N, 3.06. Found: C, 68.23; H, 5.25; N, 2.91.

2) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2, 3, 4-トリメチルベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 325 mg (92%, (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 1 / 10) をアモルファスとして得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.86 (6H, s), 2.22 (3H, s), 3.03 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 13.9 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 13.4 Hz), 3.15–3.28 (1H, m), 4.58 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 7.8 Hz, 15.8 Hz), 4.70 (1H, br s), 6.01 (1H, br d, J = 9.2 Hz), 6.73 (2H, s), 6.94–7.13 (2H, m), 7.22–7.31 (2H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3268, 1620 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05. Found: C, 67.80; H, 5.74;

N, 3.04.

実施例 18

2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

- 5 1) 2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 136 mg (90%) を結晶として得た。
mp 109-111°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz),
3.46 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.4 Hz), 5.98-6.11 (1H, m), 7.09-7.33 (6H, m),
10 7.43-7.69 (4H, m), 7.97-8.11 (3H, m); IR (KBr) 3439, 1686, 1655 cm⁻¹; Anal.
Calcd for C₂₃H₁₆F₅NO₂: C, 63.74; H, 3.72; N, 3.23. Found: C, 63.56; H, 3.66;
N, 3.40.

- 2) 2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

- 15 実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 367 mg (68%, (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 1 / 2) を結晶として得た。

mp 115-117°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.00-3.22 (3H, m), 4.42-4.58 (1H, m),
4.82 (1H, m), 6.92-7.60 (12H, m); IR (KBr) 3447, 3333, 1644 cm⁻¹; Anal.
Calcd for C₂₃H₁₈F₅NO₂: 63.45; H, 4.17; N, 3.22. Found: C, 63.45; H, 4.22; N,
20 3.15.

実施例 19

4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

- 1) 4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1.06 g (78%) を結晶として得た。
mp 58°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.34 (9H, s), 3.21 (1H, dd, J = 5.6 Hz,
14.0 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 6.03 (1H, ddd, J = 4.8 Hz,
5.6 Hz, 6.6 Hz), 7.04-7.26 (5H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 7.68-7.75 (2H, m),

7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3299, 1694 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 68.52; H, 5.37; N, 2.96. Found: C, 68.33; H, 5.22; N, 2.92.

2) 4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

5 実施例1の5)と同様にして、目的物0.50g(97%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.90-2.95 (2H \times 3/5, m), 3.14 (2H \times 2/5, d, J = 7.4 Hz), 3.64 (1H \times 2/5, d, J = 3.4 Hz), 3.83 (1H \times 3/5, d, J = 3.4 Hz), 4.37 (2H \times 2/5, ddd, J = 3.2 Hz, 7.2 Hz, 15.6 Hz), 4.53-4.68 (1H \times 3/5, m), 4.83 (1H \times 2/5, t, J = 4.0 Hz), 5.06 (1H \times 3/5, t, J = 6.6 Hz), 6.13 (1H \times 3/5, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H \times 2/5, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.13 (2H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.36-7.59 (8H, m); IR (KBr) 3301, 1620 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 67.97; H, 5.79; N, 2.94. Found: C, 67.97; H, 5.80; N, 2.89.

15 実施例20

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルベンズアミド

20 実施例1の4)と同様にして、目的物1.24g(88%)を結晶として得た。
mp 169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.24 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.0 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 14.0 Hz), 6.04 (1H, ddd, J = 4.6 Hz, 5.2 Hz, 6.4 Hz), 7.07-7.25 (5H, m), 7.38-7.52 (5H, m), 7.58-7.72 (4H, m), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99-8.10 (2H, m); IR (KBr) 3291, 1688, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.87; H, 4.31; N, 2.85. Found: C, 70.89; H, 4.23; N, 2.86.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.49g(96%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 178–185°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.93–3.00 ($2\text{H} \times 3/5$, m), 3.17 ($2\text{H} \times 2/5$, d, $J = 7.6$ Hz), 3.36 ($1\text{H} \times 2/5$, d, $J = 4.4$ Hz), 3.63 ($1\text{H} \times 3/5$, d, $J = 3.2$ Hz), 4.35–4.52 ($1\text{H} \times 2/5$, m), 4.55–4.71 ($1\text{H} \times 3/5$, m), 4.87 ($1\text{H} \times 2/5$, t, $J = 3.9$ Hz), 5.11 ($1\text{H} \times 3/5$, t, $J = 3.6$ Hz), 6.17 ($1\text{H} \times 3/5$, d, $J = 8.6$ Hz),
 5 6.42 ($1\text{H} \times 2/5$, d, $J = 8.0$ Hz), 6.95–7.13 (2H, m), 7.24–7.68 (15H, m); IR (KBr) 3304, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.53; H, 4.72; N, 2.72.

実施例 2 1

N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチ
 10 ル) フェニル] メチル] エチル] -3-ピリジンカルボキサミド

1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメ
 チル) フェニル] メチル] エチル] -3-ピリジンカルボキサミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.74 g (62%) を結晶として得た。

mp 137–138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.23 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz, 13.8 Hz),
 15 3.49 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 5.98–6.07 (1H, m), 7.06–7.26 (5H, m),
 7.37–7.43 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98–8.11 (3H, m), 8.76 (1H,
 dd, $J = 1.8$ Hz, 4.8 Hz), 9.00 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 2.2 Hz); IR (KBr) 3287,
 1694, 1661 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63.46; H, 3.87; N, 6.73. Found:
 C, 63.19; H, 4.03; N, 6.68.

20 2) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオ
 ロメチル) フェニル] メチル] エチル] -3-ピリジンカルボキサミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 0.43 g (86%、(1RS, 2SR)
 体 / (1RS, 2RS) 体 = 5 / 2) を結晶として得た。

mp 160–165°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.95 ($2\text{H} \times 5/7$, br s), 3.10 ($1\text{H} \times 2/7$,
 25 br s), 3.16 ($2\text{H} \times 2/7$, d, $J = 7.0$ Hz), 3.35 ($1\text{H} \times 5/7$, br s), 4.43–4.75 (1H,
 m), 4.86 ($1\text{H} \times 2/7$, br s), 5.10 ($1\text{H} \times 5/7$, br s), 6.25 ($1\text{H} \times 5/7$, br d, $J =$
 8.6 Hz), 6.48 ($1\text{H} \times 2/7$, br d, $J = 8.8$ Hz), 6.95–7.16 (2H, m), 7.21–7.62 (7H,
 m), 7.87–7.95 (1H, m), 8.66–8.80 (2H, m); IR (KBr) 3324, 3142, 1644 cm^{-1} ;
 Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63.16; H, 4.34; N, 6.70. Found: C, 62.97; H,

4. 24; N, 6. 51.

実施例 2 2

N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-オキソ-4 H-ピラン-2-カルボキサミド

5 および

N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-ヒドロキシテトラヒドロ-2 H-ピラン-2-カルボキサミド

- 1) 1- (4-フルオロフェニル) -1-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (600 mg, 1. 73ミリモル) と4-オキソ-4 H-ピラン-2-カルボン酸 (266 mg, 1. 90ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (496 mg, 2. 59ミリモル) と1-ヒドロキシ-1 H-ベンゾトリアゾール (396 mg, 2. 59ミリモル) と1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (0. 28 ml, 1. 90ミリモル) を加えて終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (10 ml) と水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルへ
- 20 キサンから再結晶させて、N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-オキソ-4 H-ピラン-2-カルボキサミド (570 mg, 76%) を得た。

mp 115-116°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1661, 1620, 1597, 1510, 1412.

- 25 Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 60.72; H, 3.52; N, 3.22

Found: C, 60.60; H, 3.55; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 5.93 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.26 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, d,

$J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.92-8.06 (2H, m).

2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド (400 mg, 0.92 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (I) (232 mg, 1.85 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (70 mg, 1.85 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、高極性のフラクションを集めて濃縮し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド ((1RS, 2SR) 体 : (1RS, 2RS) 体 = 3 : 2, 139 mg, 35%) を得た。

15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1659, 1607, 1512, 1416.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 60.44; H, 3.97; N, 3.20

Found: C, 61.24; H, 3.93; N, 3.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60-2.82 (1H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 4.40-4.70 (1H, m), 4.78-4.84 (2/5H, m), 5.02-5.10 (3/5H, m), 6.36-6.42 (1H, m), 6.70-7.80 (11H, m).

また同時に低極性のフラクションを集めて濃縮し、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド ((1RS, 2SR) 体 : (1RS, 2RS) 体 = 7 : 3, 139 mg, 35%) をアモルファスとして得た。

25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1645, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 59.86; H, 5.25; N, 3.17

Found: C, 60.02; H, 5.01; N, 3.04.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-2.00 (3H, m), 2.70-3.40 (3H, m), 3.70-4.60 (4H, m),

4.68-4.78 (0.3H, m), 4.92-5.04 (0.7H, m), 6.00 (0.3H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.05 (0.7H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.58-6.70 (0.7H, m), 6.76-6.90 (0.3H, m), 6.95-7.60 (8H, m).

実施例 23

5 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド

1) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド

2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩 1.0 g (2.88ミリモル) のN,N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド 0.84 g (4.32ミリモル) と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.3 ml (8.64ミリモル) を加え 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、
15 減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して目的物 1.02 g (76%) を結晶として得た。

mp 209-210°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.96 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, 14.6 Hz), 5.05-5.18 (1H, m), 5.62 (1H, br d, $J = 6.4$ Hz), 7.00 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz),
20 7.65-7.72 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m); IR (KBr) 3229, 1676, 1595 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_3\text{S}$: C, 56.29; H, 3.44; N, 2.98. Found: C, 56.15; H, 3.46; N, 3.26.

2) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド

25 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド 0.5 g (1.07ミリモル) のメタノール 5 ml 溶液に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム 4.5 mg (1.19ミリモル) を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を加えた後室温で 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で

順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）により精製して目的物 0.45 g（８９％、異性体の１／３混合物）を結晶として得た。

mp 141-161°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.30 (3/4H, d, $J=3.4$ Hz), 2.52-2.79 (6/4H, m), 3.13 (3/4H, dd, $J=7.0$ Hz, 14.0 Hz), 3.59 (1H, ddd, $J=3.6$ Hz, 7.4 Hz, 15.8 Hz), 4.75-4.83 (7/4H, m), 5.08-5.13 (1/4H, m), 6.83-7.00 (4H, m), 7.04-7.22 (4H, m), 7.29-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3482, 3293 cm^{-1}

実施例 24

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 4'-フルオロアセトフェノン (57.8 g, 0.307 モル) とエタノール (1 ml) の炭酸ジエチル (300 ml) 溶液に水素化ナトリウム (24.5 g, 60%油性, 0.63 モル) を少しずつ加えた。徐々に発熱するので、氷冷し、その後室温で 2 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸を加えクエンチし、水 (300 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：１－５：１）で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (71.2 g, 89%) を得た。

20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1744, 1696, 1431, 1325, 1202, 1132, 1069, 1017, 853.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H \times 0.62, t, $J=7.8$ Hz), 1.37 (3H \times 0.38, t, $J=7.8$ Hz), 4.04 (2H \times 0.62, s), 4.25 (2H \times 0.62, q, $J=7.8$ Hz), 4.31 (2H \times 0.38, q, $J=7.8$ Hz), 5.75 (1H \times 0.38, s), 7.28 (1H \times 0.62, s), 7.70 (2H \times 0.38, d, $J=8.0$ Hz), 7.78 (2H \times 0.62, d, $J=8.0$ Hz), 7.90 (2H \times 0.38, d, $J=8.0$ Hz), 8.08 (2H \times 0.62, d, $J=8.0$ Hz).

2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (34.7 g, 115.5 ミリモル) のアセトニトリル (300 ml) 溶液に 4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (27.6 g, 115.5 ミリモル) および炭酸カリウム (31.9 g, 231 ミリモル) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を水 (1 L)

で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物にヘキサンを加え、析出した結晶をヘキサンで洗浄して、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (3
5 1 g, 76%) を得た。

mp 56-57°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1688, 1618, 1599, 1508.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₄O₃: C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 61.90; H, 4.43.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92-8.08 (2H, m).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6 g, 16.3ミリモル) のメタノール
15 (100 ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (640 mg, 16.9ミリモル) を加え、20分攪拌した。反応液を1規定塩酸 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェ
20 ニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.1 g, 84%) を無色油状物として得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1728, 1607, 1510.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄O₃: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.52; H, 4.88.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.70-3.10 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 6.98-7.16 (2H, m), 7.20-7.40 (4H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.85 g,

13. 1ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (13. 1 ml, 13. 1ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、1規定塩酸 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後
 5 減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3. 8 g, 84%) を得た。

mp 136-139°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200M Hz) δ 2.75 (1H, dd, J = 5.8 Hz, 13.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 13.2 Hz), 3.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.82 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3351, 3500-2400, 1713cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₄O₃: C, 59.65; H, 4.12. Found: C, 59.52; H, 4.17.

5) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3. 75 g, 11. 0ミリモル) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (2. 6 ml, 12. 1ミリモル) およびトリエチルアミン (2. 30 ml, 16. 4ミリモル) を加えて3時間加熱還流した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 28 g, 88%) を得た。

mp 83-84°C

25 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1755, 1609, 1514, 1420, 1387.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄NO₂: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.08; H, 3.56; N, 4.10.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.16 (2H, m), 3.95 (1H, dd, J = 12.8, 6.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 6.2 Hz), 5.73 (1H, brs), 7.00-7.12 (2H, m), 7.12-7.40 (4H, m),

7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (3.19 g, 9.41ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に二炭酸ジ-t-ブチル (2.46 g, 11.29ミリモル) および4-ジメチルアミノピリジン (114 mg, 0.94ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル (3.84 g, 93%) を得た。

mp 126-127°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1817, 1724, 1514, 1325.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 60.14; H, 4.82; N, 3.19

15 Found: C, 60.05; H, 5.12; N, 3.11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (9H, s), 3.01 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.6 Hz), 4.26-4.38 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.80-7.04 (4H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル (3.7 g, 8.42ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (0.40 g, 10.10ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液を氷冷下、徐々に加えた。反応液を1時間攪拌後、1規定塩酸 (15 ml) および水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.24 g, 64%) を得た。

mp 95-96°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1688, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 61.01; H, 5.61; N, 3.39

Found: C, 60.92; H, 5.55; N, 3.28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 3.80-4.02 (1H, m), 4.62-4.80
5 (2H, m), 6.96-7.10 (2H, m), 7.22-7.40 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 25

2- (エチルオキシ) -N- ((1RS, 2RS) -2- (4-フルオロフェニル) -2-
ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-
ナフタレンカルボキサミド

10 1) 1- (4-フルオロフェニル) -1-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル)
フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (600mg, 1.73ミリモル) と2-エ
チルオキシ-1-ナフタレンカルボン酸 (411mg, 1.90ミリモル) のN, N
-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロ
ピル) カルボジイミド・塩酸塩 (496mg, 2.59ミリモル) と1-ヒドロ
15 キシ-1H-ベンゾトリアゾール (396mg, 2.59ミリモル) と1, 8-ジア
ザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (0.28ml, 1.90ミリモル) を
加えて終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (10ml) と水 (100ml)
を加え、酢酸エチル (50ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウ
ム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、
20 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、2- (エチルオキシ) -N- (2- (4-フ
ルオロフェニル) -2-オキソ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチ
ル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド (670mg, 76%) を得た。

mp 188-189°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1688, 1634, 1597, 1508, 1325.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 68.36; H, 4.55; N, 2.75

Found: C, 68.25; H, 4.58; N, 2.76.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1, 24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz),
3.46 (1H, dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.23 (1H, q, J
= 6.6 Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.56 (9H, m), 7.60-7.80 (2H, m),

7.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.04-8.18 (2H, m).

- 2) 2-(エチルオキシ)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド (400 mg, 0.79ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (198 mg, 1.57ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.79ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (227 mg, 57%) を得た。

mp 186-187°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1639, 1512, 1242, 1165.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

- 15 Found: C, 68.04; H, 4.79; N, 2.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, 6.8 Hz), 2.84-3.28 (2H, m), 3.34 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.08-4.26 (2H, m), 4.60-4.84 (2H, m), 6.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.16 (3H, m), 7.20-7.50 (7H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, dd, J = 18.2, 9.2 Hz).

20 実施例 26

N-((1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (2.1 g, 5.08ミリモル) のエタノール (25 ml) 溶液に20%塩化水素エタノール溶液 (25 ml) を加えて1時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-

2-プロピルアミン塩酸塩 (1.7 g, 96%) を得た。

mp 166-167°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1514, 1497.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}$: C, 54.11; H, 4.71; N, 3.94

5 Found: C, 54.10; H, 4.62; N, 3.83.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.98 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.60-3.78 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.04-7.16 (2H, m), 7.36-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

2) (1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (97 mg, 0.64 mmol) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (145 mg, 72%) を得た。

mp 134-135°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1634, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

20 Found: C, 69.08; H, 4.80; N, 3.01.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.18-3.30 (3H, m), 4.54-4.72 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96-7.14 (2H, m), 7.16-7.70 (11H, m), 7.78-7.90 (2H, m).

実施例 27

25 N-((1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43

- ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 4-トリフルオロベンゾイルクロリド (9.6 mg, 0.64 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (129 mg, 62%) を得た。

mp 162-163°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1653, 1508, 1329.

- 10 Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89

Found: C, 59.20; H, 4.01; N, 2.91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.18-3.30 (3H, m), 4.54-4.72 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96-7.14 (2H, m), 7.16-7.70 (11H, m), 7.78-7.90 (2H, m).

15 実施例 28

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチルカルバメート

- 1) 3- (4-フルオロフェニル) -3-オキソ-2- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (20.8 g, 56.5 ミリモル) のメタノール (500 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (14.2 g, 113 ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ボウ素ナトリウム (4.28 g, 113 ミリモル) を加え、20 分攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(2RS, 3RS) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (11.1 g, 53%) を無色油状物として得た。

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1726, 1618, 1607, 1510.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄O₃: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.62; H, 5.06.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.88-3.10 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.96-7.12 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.44 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.0 g, 29.7ミリモル) のメタノール (90 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (59.6 ml, 59.6ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、1規定塩酸 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (8.6 g, 85%) を得た。

mp 111-112°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1607, 1512.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄O₃F₄: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.65; H, 4.07.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (1H, s), 2.94-3.20 (3H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (4.30 g, 12.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (3.0 ml, 13.8ミリモル) およびトリエチルアミン (2.63 ml, 18.8ミリモル) を加えて4時間加熱還流した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1－1：1）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (3.55 g, 83%) を得た。

5 mp 154-155°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1611, 1514, 1235.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.20; H, 3.80; N, 4.21.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.44 (2H, m), 4.26 (1H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.25 (1H, brs),
10 5.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06-7.20 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (3.50 g, 10.32ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (2.70 g, 12.39ミリモル) および4-ジメチルアミノピリジン (126 mg, 1.03ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1,
20 1-ジメチルエチル (4.09 g, 90%) を得た。

mp 155-156°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1821, 1724, 1514, 1360.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 60.14; H, 4.82; N, 3.19

25 Found: C, 60.16; H, 4.84; N, 3.25.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 14.2, 8.4$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 14.2, 5.2$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz), 5.68 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.92-7.06 (2H, m), 7.10-7.24 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル (4.0 g, 9.10ミリモル) のメタノール (22 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (0.44 g, 10.92ミリモル) のメタノール (22 ml) 溶液を氷冷下、徐々に加えた。反応液を3時間攪拌後、1規定塩酸 (12 ml) および水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.90 g, 77%) を得た。

mp 158-159°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3358, 1682, 1532, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 61.01; H, 5.61; N, 3.39

Found: C, 60.95; H, 5.59; N, 3.20.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 2.60-2.90 (2H, m), 3.11 (1H, brs), 4.00-4.20 (1H, m), 4.58 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.92 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.44 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 29

- N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

- 1) 6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール tert-ブチル (6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメトキシ)ジメチルシラン (Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 1.079 g (3.740ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの 1.0M テトラヒドロフラン溶液 3.74 ml (3.74ミリモル) を加え、室温で15分攪拌した。反応液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 0.573 g 収率 88%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.99-2.25 (4H, m), 2.71 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.73 (2H, s), 6.18 (1H, td, $J = 5.5$ Hz, 11.6 Hz), 6.73 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.11-7.25 (3H, m); IR (neat) 3330, 2930, 1449, 1067, 1020, 995, 772 cm^{-1}

5 2) 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール 31.41 g (180.3ミリモル) のアセトン 500 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 36.1 g (361ミリモル) と濃硫酸 30 ml を水 120 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で1時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、10 イソプロパノール 60 ml を加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を冷ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 19.78 g 収率 58%

15 mp 146-147°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.08-2.16 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.24 (1H, td, $J = 6.4$ Hz, 11.1 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 3065-2530, 1686, 1451, 1414, 1300, 1277, 926, 779 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 75.85; H, 6.47. Found: C, 75.88; H, 6.35.

20 3) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール

(4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 18.75 g (55.26ミリモル) と水酸化ナトリウム 8.84 g (221ミリモル) をエタノール 100 ml - 25 水 10 ml 中で、5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 - 酢酸エチル)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 16.38 g 収率 95%

mp 87-88°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.60 (2H, br s), 2.43 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 13.6 Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.7 Hz), 3.29 (1H, ddd $J = 3.3$ Hz, 5.2 Hz, 10.3 Hz), 4.66 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.27
5 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, $J = 7.6$ Hz); IR (neat) 3360-2865, 1508, 1325, 1225, 1163, 1121, 1067, 826 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47. Found: C, 61.32; H, 4.62; N, 4.48.

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
10 [4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.157 g (0.501ミリモル)、
6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 94 mg (0.
15 50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 77 mg (0.50ミ
リモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチル
アミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 96 mg (0.50ミリモル)を加え、
室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で
洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。
20 得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.134 g 収率 55%

mp 197-198°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.17-2.27
(2H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.97 (1H,
t, $J = 4.0$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.84 (1H, td, $J = 5.1$ Hz, 12.2
25 Hz), 6.11 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (1H, dd, J
= 1.9 Hz, 7.3 Hz), 7.01-7.14 (4H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.47-7.54
(4H, m); IR (KBr) 3279, 2940, 1640, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1121, 1069,
831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.56; H, 5.21; N, 2.90. Found: C,
69.41; H, 5.15; N, 2.91.

実施例 30

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 5 1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート(2.58g, 6.24ミリモル)のエタノール(35ml)溶液に20%塩化水素エタノール溶液(35ml)を加えて30分間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(2.05g, 94%)を得た。
- 10

mp 173-174°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3314, 3009, 1611, 1512, 1331.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 53.57; H, 4.78; N, 3.90.

- 15 Found: C, 53.81; H, 4.81; N, 3.74.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.64-3.80 (1H, m), 5.03 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.07 (2H, brs).

- 2) 4-フルオロ-1-ナフタレンカルボン酸(163mg, 0.86ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(214mg, 77%)を得た。
- 20
- 25

mp 210-211°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3275, 1642, 1626, 1601.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.79; H, 4.19; N, 2.82.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.80-3.16 (2H, m), 3.18 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.72-4.94 (1H, m), 5.08-5.16 (1H, m), 5.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.70 (13H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 3 1

- 4-フルオロ-N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

- 1) 4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル 4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル (Chem. Abstr., 43, 202f (1949); Chem. Abstr., 43, 202b (1949) 参照) 1.816 g (7.720ミリモル) のメタノール30ml溶液を10%パラジウム/炭素(50%含水)0.5gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒をろ過して除いた後、濾液を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し、溶媒を減圧留去、目的物を得た。黄色結晶 収量1.574g 収率99%

- 20 酢酸エチルーヘキサンより再結晶して、淡黄色結晶を得た。

- mp 120-121°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.68-1.90 (4H, m), 2.44 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.92 (2H, br s), 6.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3486, 3374, 2948, 2930, 2868, 1688, 1626, 1590, 1481, 1449, 1431, 1310, 1267, 1253, 1196, 1142, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₅NO₂: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Found: C, 70.25; H, 7.33; N, 6.67.

- 2) 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル 1.

210 g (5.895ミリモル)、濃塩酸2mlを水20ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.49 g (7.07ミリモル)の水1ml溶液を滴下し、そのままの温度で10分間攪拌した。反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液1.48ml (10.0ミリモル)を激しく攪拌しながら加え、その
5 まま0.5時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗浄後、乾燥して、ジアゾニウム塩を白色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン8ml中で、170℃にて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得ら
10 れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=200/1-15/1)、目的物を得た。

白色結晶 収量0.487 g 収率40%

mp 44-45℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.72-1.83 (4H, m), 2.74 (2H, br s), 3.08 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 6.87 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J
15 = 6.0 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 2944, 1721, 1582, 1472, 1433, 1260, 1254, 1190, 1157, 1130, 1038, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₃FO₂: C, 69.22; H, 6.29. Found: C, 69.39; H, 6.43.

3) 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸

4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル0.434 g (2.084ミリモル)のメタノール10ml-テトラヒドロフラン10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液4.17ml (4.17ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を
25 得た。

白色結晶 収量0.308 g 収率76%

mp 172-173℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.74-1.82 (4H, m), 2.76 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 6.91 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 6.1 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3100-2600, 1686, 1588, 1429, 1304, 1273, 1250, 1188 cm⁻¹; Anal.

Calcd for $C_{11}H_{11}FO_2$: C, 68.03; H, 5.71. Found: C, 68.10; H, 6.00.

4) 4-フルオロ-N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

- 5 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.164 g (0.523ミリモル)、4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 0.10 g (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 80 mg (0.52ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 15 白色結晶 収量 0.220 g 収率 86%

mp 241-242°C; 1H -NMR ($CDCl_3$ -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.53-1.75 (4H, m), 2.11-2.26 (1H, m), 2.30-2.48 (1H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.78-3.02 (2H, m), 4.59-4.73 (1H, m), 4.95 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.69-6.87 (3H, m), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3272, 2942, 1642, 1514, 1327, 1229, 1165, 1121, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{27}H_{24}F_5NO_2$: C, 66.25; H, 4.94; N, 2.86. Found: C, 66.30; H, 5.18; N, 2.66.

実施例 32

- 5-フルオロ-N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル

5-ニトロ-1-ナフトエ酸 (Chem. Pharm. Bull., 32, 396 8-80 (1984) 参照) 5.995 g (27.60ミリモル)、濃硫酸 2 ml

のエタノール100ml溶液を1日間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

黄色固体 収量6.212g 収率92%

5 エタノールより再結晶して、淡黄色粉末を得た。

mp 92-93°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.48 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.50 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 8.8 Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.7 Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.3 Hz), 8.66 (1H, td, $J = 1.0$ Hz, 8.8 Hz), 9.26 (1H, td, $J = 1.0$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 1725, 1520, 1354, 1277, 1155, 793, 764 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.45; H, 4.47; N, 5.69.

2) 5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル

5-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル3.304g (13.47ミリモル)のエタノール10ml-テトラヒドロフラン20ml溶液を10%パラジウム/炭素 (50%含水) 0.5gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量2.797g 収率97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.16 (2H, br s), 4.47 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 7.4 Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 8.5 Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 8.6 Hz), 8.05 (1H, td, $J = 1.1$ Hz, 8.5 Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.2 Hz), 8.28 (1H, td, $J = 0.9$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3378, 2980, 1705, 1634, 1582, 1464, 1260, 1213, 1107, 783 cm^{-1}

3) 5-フルオロ-1-ナフトエ酸

5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル1.380g (6.411ミリモル)、濃塩酸2mlを水15ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.53g (7.69ミリモル)の水1.5ml溶液を滴下し、そのままの温度で10分間攪拌した。

反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液1.61ml (10.9ミリ
 モル)を激しく攪拌しながら加え、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿をろ
 過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗浄後、乾燥して、ジ
 アゾニウム塩を褐色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン8
 5 ml中で、170℃にて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリ
 ウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、5-フルオロ-1-ナ
 フトエ酸エチルと流動パラフィンの混合物を無色液体として得た。得られた液体の
 10 エタノール30ml-テトラヒドロフラン30ml溶液に1N水酸化ナトリウム
 水溶液8ml (8ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希
 釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を1N塩酸で酸性にし、生じ
 た結晶をろ過し、水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.409g 収率34%

15 mp 214-216°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.44 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 10.4 Hz),
 7.60-7.75 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70
 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3100-2500, 1678, 1599, 1302, 1246, 1117, 887,
 781 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇FO₂: C, 69.47; H, 3.71. Found: C, 69.24; H, 3.45.
 4) 5-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-
 20 ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-
 カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
 ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.163g (0.520ミリモル)、
 5-フルオロ-1-ナフトエ酸0.10g (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベン
 25 ソトリアゾール水和物80mg (0.52ミリモル)をアセトニトリル10ml中
 で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩
 酸塩0.10g (0.52ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸
 エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ

サンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.216 g 収率 86%
 mp 222-224°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 14.5 Hz), 4.65-4.80 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.44 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.02-7.29 (6H, m), 7.38-7.59 (7H, m), 7.90 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3283, 1642, 1537, 1514, 1327, 1248, 1227, 1163, 1121, 1069, 831, 783 cm⁻¹;
 Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.65; H, 4.21; N, 2.68.

実施例 33

10 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.168 g (0.536ミリモル)、
 15 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 94 mg (0.54ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 82 mg (0.54ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.54ミリモル) を加え、室温で一
 20 晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.161 g 収率 64%

mp 219-221°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.50-1.73 (4H, m), 2.05-2.35 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.0 Hz), 4.55-4.70 (1H, m), 4.87 (1H, t, J = 4.4 Hz), 5.33 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 5.6 Hz), 6.95-7.09 (4H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3330, 1624, 1534, 1329, 1159, 1123, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₅F₄NO₂: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.88.

2.97. Found: C, 68.62; H, 5.38; N, 2.90.

実施例 34

4-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサ

5 ミド

1) 4-アミノ-1-ナフトエ酸・塩酸塩

4-アミノ-1-ナフトエカルボニトリル 9.948 g (59.14 ミリモル) と水酸化カリウム 25 g を水 150 ml 中で 1 日間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、水 150 ml に希釈し、不溶物をろ別した。ろ液を濃塩酸で酸性にし、

10 生じた沈殿をろ過して集め、エタノールと水で洗浄して、目的物を得た。

褐色粉末 収量 4.67 g 収率 35%

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 2838, 1686, 1503, 1260, 1204, 1094, 766 cm⁻¹

15 2) 4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル

4-アミノ-1-ナフトエ酸・塩酸塩 2.330 g (10.42 ミリモル) を濃塩酸 20 ml 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.72 g (10.4 ミリモル) の水 2 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 0.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅 0.57 g (5.73 ミリモル) の濃塩酸 4 ml 溶液および

20 濃塩酸 50 ml を加え、100℃で 4 時間攪拌した。室温に冷却した後、生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄した。得られた沈殿を、10%塩化水素のメタノール溶液 40 ml 中で 70℃にて一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。

25 黄色液体 収量 0.299 g 収率 13%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.00 (3H, s), 7.58-7.73 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32-8.38 (1H, m), 8.92-9.01 (1H, m); IR (neat) 1717, 1508, 1275, 1246, 1194, 1140, 1024, 787, 766 cm⁻¹

3) 4-クロロ-1-ナフトエ酸

4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル 0.299 g (1.355ミリモル) のメタノール 10 ml - テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.71 ml (2.71ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色結晶 収量 0.234 g 収率 84%

mp 215-217°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.74-7.85 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.27 8.35 (1H, m), 8.91-9.00 (1H, m); IR (KBr) 3100-2500, 1690, 1510, 1283, 1252, 785, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇ClO₂·0.2H₂O: C, 62.85; H, 3.55. Found: C, 62.99; H, 3.31.

4) 4-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.155 g (0.495ミリモル)、4-クロロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 76 mg (0.49ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 95 mg (0.49ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.173 g 収率 70%

mp 222-223°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 14.1 Hz), 4.70-4.85 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.27-7.62 (11H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3274, 1638, 1537, 1514, 1327, 1163, 1125, 1069, 833 cm⁻¹; Anal. Calcd for

$C_{27}H_{20}ClF_4NO_2$: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.26; H, 3.88; N, 2.59.

実施例 35

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

- 5 1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパン-1-オール・塩酸塩

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]]カルバミン酸tert-ブチル2.

- 58 g (6.24ミリモル)のエタノール35ml溶液に20%塩化水素エタノール溶液35mlを加えて30分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、目的物2.05 g (94%)を結晶として得た。
mp 173-174°C; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.64-3.80 (1H, m), 5.03 (1H, s), 6.30 (1H, d, J = 4.0 Hz); 7.10-7.24 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (2H, br s); IR (KBr) 3314, 3009 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}ClF_4NO \cdot 0.5H_2O$: C, 53.57; H, 4.78; N, 3.90. Found: C, 53.81; H, 4.81; N, 3.74.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパン-1-オール・塩酸塩780mg (1.89ミリモル)の酢酸エチル5ml溶液に1-ナフトイルクロリド0.43ml (2.84ミリモル)と飽和重曹水5mlを加えて30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物354mg (40%)を結晶として得た。

mp 214-216°C; 1H -NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.0 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.6 Hz), 3.28 (1H, br s), 4.74-4.91 (1H, m), 5.12 (1H, br s), 5.94 (1H, br d, J = 9.4 Hz), 7.05-7.24 (2H, m), 7.30-7.66 (1H,

m), 7.84 (2H, t, $J = 9.3$ Hz); IR (KBr) 3366, 3285, 1636 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.17; H, 4.56; N, 2.88.

実施例 3 6

5 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 (268 mg, 1.44 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (4.13 mg, 2.15 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。
 反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
 15 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (487 mg, 70%) を得た。

mp 198-199°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1636, 1620, 1607.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.80; H, 4.92; N, 2.79.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 2.66-3.06 (1H, m), 3.33 (1H, brs), 4.60-4.80 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92-7.54 (12H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

25 実施例 3 7

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5-クロロ-1-ナフトエ酸エチル

5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 1.358 g (6.309ミリモル) を濃塩酸 10 ml 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.52 g (7.57ミリモル) の水 1 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 0.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅 0.34 g (3.47ミリモル) の濃塩酸 2 ml 溶液を加え、
 5 100℃で 0.5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル = 15/1）、目的物を得た。

無色液体 収量 0.713 g 収率 48%

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.47 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.47-7.66 (3H, m), 8.22 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.3 Hz), 8.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 1717, 1262, 1196, 1142, 789 cm^{-1}

2) 5-クロロ-1-ナフトエ酸

- 5-クロロ-1-ナフトエ酸エチル 0.713 g (3.038ミリモル) のメタノール 20 ml - テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 4.56 ml (4.56ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め、水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.547 g 収率 87%

- 20 mp 248-250℃; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ 7.64 (1H, t, $J = 8.0$ Hz); 7.74-7.83 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3100-2550, 1678, 1302, 783 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClO}_2$: C, 63.94; H, 3.41. Found: C, 63.96; H, 3.60.

- 3) 5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.163 g (0.520ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ

トリアゾール水和物 80 mg (0.52 mmol) をアセトニトリル 10 ml 中で
 5 攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸
 塩 0.10 g (0.52 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エ
 チルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ
 サンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.223 g 収率 85%

mp 211-212°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 10.8 Hz,
 14.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 13.7 Hz), 4.68-4.83 (1H, m), 4.94 (1H,
 10 t, J = 4.5 Hz), 5.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.58
 (11H, m), 7.75 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3277,
 1636, 1537, 1514, 1327, 1229, 1169, 1121, 1069, 1020, 833, 785 cm⁻¹; Anal.
 Calcd for C₂₇H₂₀ClF₄NO₂: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.47; H, 4.00;
 N, 2.58.

15 実施例 38

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-
 (トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒ
 ドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
 20 ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.139 g (0.444 mmol)、
 4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Chem.
 Pharm. Bull., 32, 3968-80 (1984) 参照) 98 mg (0.
 44 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 68 mg (0.44
 25 mmol) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチル
 アミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 85 mg (0.44 mmol) を加え、
 室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で
 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。
 得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化し
 て、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.146 g 収率 64%

mp 207-209°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.51-1.75 (4H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.28 2.43 (1H, m), 2.80-3.07 (4H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.93 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08
5 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.48-7.54 (5H, m); IR (KBr) 3275, 2944, 1644, 1526, 1331, 1159, 1127, 1069, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.79; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 62.53; H, 4.49; N, 5.30.

実施例 39

10 6-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.234 g (0.747ミリモル)、
15 6-フルオロ-1-ナフトエ酸 (欧州特許EP0931547A1参照) 0.14 g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.75ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.75ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム
20 水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.302 g 収率 83%

mp 223-224°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.85-3.08 (2H, m), 4.73-4.87 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.12 (1H, s), 7.05-7.16 (3H, m), 7.21-7.44 (6H, m),
25 7.50-7.58 (5H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); IR (KBr) 3268, 1638, 1516, 1325, 1227, 1167, 1121, 1069, 864, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 66.56; H, 4.18; N, 2.87. Found: C, 66.38; H, 4.28; N, 3.11.

実施例 40

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-

(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -5-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

- (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]プロパン-1-オール 0.166 g (0.530ミリモル)、
- 5 5-ニトロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ
トリアゾール水和物 81 mg (0.53ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で
攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸
塩 0.10 g (0.53ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エ
チルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
- 10 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ
サンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.258 g 収率 95%

- mp 211-214°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.85-3.13 (2H, m), 4.74-4.88
(1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.3 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.10 (2H, t,
15 J = 8.6 Hz), 7.34-7.42 (4H, m), 7.50-7.70 (7H, m), 8.15 (1H, dd, J = 1.1
Hz, 7.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3287, 1680, 1526, 1329, 1115
cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₄N₂O₄·DMF: C, 61.54; H, 4.65; N, 7.18; Found: C,
61.24; H, 4.62; N, 7.17.

実施例 41

- 20 N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(
(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ
レン-1-カルボキサミド

1) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸

- 3, 4-ジヒドロナフタレン-1, 1 (2H) -ジカルボン酸ジエチル (J. Or
25 g. Chem., 54, 2713-18 (1989) 参照) 5.129 g (18.
56ミリモル)、塩化ナトリウム 2.17 g (37.1ミリモル)、水 1 ml をジ
メチルスルホキシド 10 ml 中で 180°C にて 1.5 日間加熱した。室温に冷却し
た後、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝１５／１）、１，２，３，４-テトラ
 ヒドロナフタレン-１-カルボン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。得られ
 た液体のメタノール２０ｍｌ-テトラヒドロフラン１０ｍｌ溶液に１Ｎ水酸化ナ
 トリウム水溶液３０ｍｌ（３０ミリモル）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を
 5 濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を１Ｎ塩酸で反
 応液を酸性にし、ジエチルエーテルで２回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグ
 ネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキ
 サンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量０．３５０ｇ 収率１１％

10 mp 80-82°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.67-2.27 (4H, m), 2.67-2.93 (2H, m),
 3.85 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.08-7.26 (4H, m); IR (KBr) 3065-2500, 1692, 1298,
 1225, 951, 752 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₁₂O₂: C, 74.98; H, 6.86. Found: C,
 74.58; H, 7.05.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
 15 [4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
 ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール０．２９５ｇ（０．９４２ミリモル）、
 １，２，３，４-テトラヒドロナフタレン-１-カルボン酸０．１７ｇ（０．９４ミ
 20 リモル）、１-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物０．１４ｇ（０．９４ミリモ
 ル）をアセトニトリル１０ｍｌ中で攪拌しながら１-エチル-３-(３-ジメチルアミ
 ノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩０．１８ｇ（０．９４ミリモル）を加え、室
 温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗
 浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。
 25 得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量０．３５９ｇ 収率８１％

mp 205-214°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.35-1.95 (4H, m), 2.59-2.87
 (4H, m), 3.45 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.38-4.49 (1H, m), 4.73 (0.5H, t, J =
 4.4 Hz), 4.82 (0.5H, t, J = 4.1 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.32 (0.5H,

d, $J = 8.8$ Hz), 6.40 (0.5H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.91-7.23 (7H, m), 7.34-7.50 (4H, m); IR (KBr) 3279, 1647, 1514, 1329, 1167, 1113, 1069 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.62; H, 5.24; N, 2.90.

5 実施例 4 2

N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カル

10 ボン酸

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール (Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 1.232 g (6.990ミリモル) のアセトン50ml溶液に、氷冷下、無水クロム酸2.10 g (21.0ミリモル) と濃硫酸2mlを水9mlに溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール5mlを加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール-水より結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.916 g 収率69%

20 mp 111-112°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.60-1.90 (6H, m), 2.88 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 3200-2500, 1690, 1437, 1408, 1283, 1273, 916, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 75.76; H, 7.42. Found: C, 75.71; H, 7.21.

25 2) N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.163 g (0.520ミリモル)、

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸
 99 mg (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物80 mg
 (0.52ミリモル) をアセトニトリル10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-
 3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩0.10 g (0.52
 5 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素
 ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、
 溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目
 的物を得た。

白色結晶 収量0.156 g 収率62%

10 mp 210-211°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.35-1.48 (2H, m), 1.51-1.61
 (2H, m), 1.68 1.81 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 2.85-3.02
 (2H, m), 4.63-4.77 (1H, m), 4.86 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.98 (1H, t, J = 3.6
 Hz), 6.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.4 Hz), 6.94 7.11
 (4H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.53 (4H, m); IR (KBr) 3335, 2922,
 15 1622, 1532, 1508, 2327, 1171, 1127, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₇F₄NO₂: C,
 69.27; H, 5.61; N, 2.88. Found: C, 69.20; H, 5.62; N, 2.86.

実施例 43

4-ブromo-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ
 -1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサ
 20 ミド

1) 酢酸(4-ブromo-1-ナフチル)メチル

1-ブromo-4-メチルナフタレン14.98 g (67.75ミリモル)、N-ブロ
 モスクシンイミド12.1 g (67.8ミリモル)、2,2'-アゾビス(イソブ
 チロニトリル)50 mg の四塩化炭素50 ml 溶液を0.5時間加熱還流した。反
 25 応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗
 浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、1-ブromo-4-(ブromoメチル)ナフ
 タレンの粗生成物を淡黄色液体として得た。得られた液体をN,N-ジメチルホル
 ムアミド30 ml に溶かし、酢酸ナトリウム11.1 g (136ミリモル)を加え、
 60°Cで6時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで

2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1－6／1）、目的物を得た。

黄色液体 収量14.97g 収率79%

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.11 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.28-8.36 (1H, m); IR (neat) 1740, 1381, 1366, 1225, 1024, 824, 758 cm^{-1}

2) (4-プロモ-1-ナフチル) メタノール

酢酸 (4-プロモ-1-ナフチル) メチル14.97g (53.63ミリモル)、
10 水酸化ナトリウム3.22g (80.4ミリモル) をメタノール50ml－水30ml－テトラヒドロフラン30ml中で、室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1－2／1）、酢酸エチル－ヘキサ
15 ンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量11.77g 収率93%

mp 92-93°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.80 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 5.13 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.56-7.68 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.07-8.15 (1H, m), 8.27-8.35 (1H, m); IR (KBr) 3214, 1375, 1258,
20 1073, 997, 822, 748 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}$: C, 55.72; H, 3.83. Found: C, 55.86; H, 3.70.

3) 4-プロモ-1-ナフトエ酸

(4-プロモ-1-ナフチル) メタノール1.329g (6.027ミリモル) のアセトン50ml溶液に、氷冷下、無水クロム酸1.81g (18.1ミリモル)
25 と濃硫酸2mlを水9mlに溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール－水より結晶化して、目的物を得た。

淡褐色結晶 収量1.272g 収率84%

mp 223-224°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.60-7.69 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.28-8.36 (1H, m), 8.99-9.08 (1H, m); IR (KBr) 3100-2500, 1694, 1566, 1508, 1279, 1252, 1190, 903, 785, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇BrO₂: C, 52.62; H, 2.81. Found: C, 52.42; H, 2.87.

- 5 4) 4-プロモ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.209 g (0.667ミリモル)、
 10 4-プロモ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.67ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.67ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.67ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 15 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.309 g 収率 85%

mp 229-231°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.84-3.11 (2H, m), 4.71-4.85 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.24 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.33-7.60 (10H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz);
 20 IR (KBr) 3262, 1638, 1537, 1514, 1329, 1163, 1125, 1069, 833, 754 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀BrF₄NO₂: C, 59.36; H, 3.69; N, 2.56. Found: C, 59.31; H, 3.84; N, 2.72.

実施例 44

- 25 2-シクロペンチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アセトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.156 g (0.498ミリモル)、シクロペンチル酢酸 64 mg (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリア

ゾール水和物 76 mg (0.50 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 95 mg (0.50 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.185 g 収率 88%

mp 195-196°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 0.75-1.05 (2H, m), 1.25-1.65 (6H, m), 1.92 2.12 (3H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 4.39-4.52 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.10 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 7.06 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3301, 2949, 1645, 1539, 1514, 1327, 1163, 1125, 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 65.08; H, 5.90; N, 3.41.

実施例 45

3-シクロペンチル-N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] プロピオンアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.157 g (0.501 ミリモル)、3-シクロペンチルプロピオン酸 71 mg (0.50 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 77 mg (0.50 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 96 mg (0.50 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.180 g 収率 82%

mp 169-170°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.98 (2H, br s), 1.35-1.70 (9H, m), 2.07 (2H, dt, $J = 2.6$ Hz, 7.4 Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 14.4 Hz), 2.90

(1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.36-4.50 (1H, m),
 4.97 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.39 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8
 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz), 7.51 (2H,
 d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3303, 2951, 1645, 1537, 1514, 1327, 1163, 1123,
 5 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.89; H, 6.22; N, 3.20. Found:
 C, 65.61; H, 6.16; N, 3.32.

実施例 4 6

N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-
 (トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサ
 10 ミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
 ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g (0.552ミリモル)、
 1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (Synth. Commun., 15, 71
 1-713 (1984) 参照) 0.10 g (0.55ミリモル)、1-ヒドロキシベ
 15 ンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.55ミリモル) をアセトニトリル 10 ml
 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・
 塩酸塩 0.11 g (0.55ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢
 酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾
 燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエー
 20 テル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.204 g 収率 78%

mp 188-189°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.88-3.08 (2H, m), 3.64 (1H, d, J
 = 3.6 Hz), 4.59-4.72 (1H, m), 5.13 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.04 (1H, d, J =
 8.8 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.31-7.60 (9H, m), 7.82-7.92 (2H, m);
 25 IR (KBr) 3333, 1622, 1537, 1510, 1331, 1159, 1123, 1069, 833, 766 cm^{-1} ; Anal.
 Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 63.42; H, 4.04; N, 2.96. Found: C, 63.50; H, 4.10;
 N, 2.90.

実施例 4 7

N- ((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4

- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-フェニル酪酸アミド

- 4-フェニル酪酸 (141 mg, 0.86 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.15 ml, 1.72 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR) -1-(4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 mmol) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (179 mg, 68%) を得た。

mp 150-151°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1508.

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.91; H, 5.35; N, 2.98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.70-2.94 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.30-4.56 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.38 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.00-7.60 (13H, m).

- 20 実施例 48

N-((1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -3-フェニルプロパンアミド

- (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450 mg, 1.44 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (320 ml, 2.15 mmol) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を

酢酸エチルーヘキサンから再結晶させて表題化合物(560mg, 88%)を得た。

mp 144-145°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1541.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

5 Found: C, 67.30; H, 5.21; N, 3.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.44 (2H, m), 2.58-2.94 (4H, m), 3.29 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.30-4.48 (1H, m), 4.76-7.86 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98-7.38 (11H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 49

10 4, 4, 4-トリフルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-メチル-2-ブテンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.154g (0.492ミリモル)、

15 4, 4, 4-トリフルオロ-2-メチル-2-ブテン酸 76mg (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75mg (0.49ミリモル) をアセト

ニトリル 10ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

カルボジイミド・塩酸塩 94mg (0.49ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マ

20 グネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルーヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.178g 収率 81%

mp 182-183°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.04 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.94 (1H, t, $J = 3.3$ Hz),
25 6.24-6.26 (1H, m), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3297, 1647, 1541, 1514, 1329, 1167, 1119, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 56.13; H, 4.04; N, 3.12. Found: C, 56.02; H, 4.04; N, 2.82.

実施例 50

2, 3-ジクロロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド

- (1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150mg, 0.43ミリモル) の酢酸エチル (5ml) 溶液に 2, 3-ジクロロベンゾイルクロリド (135mg, 0.64ミリモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
- 10 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (161mg, 7%) を得た。

mp 187-188°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1647, 1537, 1514.

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 56.81; H, 3.52; N, 2.88

Found: C, 56.82; H, 3.38; N, 2.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.10 (3H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.08 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96-7.38 (6H, m), 7.40-7.62 (5H, m).

実施例 51

- 20 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.178g (0.568ミリモル)、
- 25 6-ニトロ-1-ナフトエ酸 (J. Org. Chem., 54, 3596-602 (1989) 参照) 0.12g (0.57ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 87mg (0.57ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11g (0.57ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希

釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.256 g 収率 88%

mp 206-207°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 14.1 Hz), 4.67-4.82 (1H, m), 4.93 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.38-7.42 (3H, m), 7.51-7.61 (6H, m), 7.95-8.09 (3H, m), 8.76 (1H, d, $J = 2.2$ Hz); IR (KBr) 3297, 1638, 1535, 1346, 1327, 1113, 1069 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 63.28; H, 3.93; N, 5.47. Found: C, 63.11; H, 3.80; N, 5.34.

10 実施例 52

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (126 mg, 0.86 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (166 mg, 69%) を得た。

mp 203-204°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3275, 1645, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

25 Found: C, 65.14; H, 5.83; N, 3.50.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.40 (6H, m), 1.50-1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 2.72-3.00 (2H, m), 3.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.32-4.52 (1H, m), 4.94-5.00 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30-7.44 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 53

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド

- 5 (1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン (150mg, 0.42ミリモル) のアセトニトリル (10ml) 溶液に 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸 (73mg, 0.42ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (119mg, 0.62ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (63.6mg, 0.42ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、
- 15 表題化合物の高極性異性体 (61mg, 31%) を得た。

mp 242-243°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1703, 1649, 1539, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 65.99; H, 4.52; N, 2.96

Found: C, 65.70; H, 4.41; N, 2.83.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.60 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.86-3.98 (1H, m), 4.40-4.62 (1H, m), 4.92-5.02 (1H, m), 6.46-6.60 (1H, m), 6.60-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.60 (8H, m), 7.70 (1H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$).

また同時に、表題化合物の低極性異性体 (74mg, 38%) を得た。

mp 237-238°C

- 25 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1715, 1651, 1549, 1513.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 66.24; H, 4.49; N, 2.97

Found: C, 66.19; H, 4.36; N, 2.90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64-2.92 (4H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.36-4.52 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.00-7.22 (5H, m), 7.38-7.58

(5H, m), 7.54 (1H, d, $J = 7.0$ Hz).

実施例 5 4

4-シアノ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサ

5 ミド

1) 4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸

ナフタレン-1, 4-ジカルボン酸 25.90 g (119.8ミリモル) をテトラ
ヒドロフラン 80 ml - N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 中で攪拌しながら、
1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 18.2 g (120ミリモ
10 ル) を室温で加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液にヨードメタン 51.0
g (359ミリモル) を室温で加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナ
トリウム水溶液に希釈し、酢酸エチルで洗浄した。得られた水溶液を濃塩酸で酸性
とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、
溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
15 精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、
目的物を得た。

淡褐色結晶 収量 6.309 g 収率 23%

mp 148-150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 4.02 (3H, s), 7.59-7.68 (2H,
m), 8.09 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.75-8.84 (1H, m),
20 8.88-8.96 (1H, m); IR (KBr) 3100- 2635, 1723, 1701, 1291, 1281, 1256. 1206,
1152, 775 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 67.82; H, 4.38. Found: C, 67.82;
H, 4.28.

2) 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル

4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸 2.553 g (11.09ミリモル)
25 と N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、塩化
オキザリル 1.93 ml (22.2ミリモル) を室温で滴下し、0.5 時間攪拌し
た。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を液体として得た。15%
アンモニア水 1.52 g (22.2ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 1.86 g (2
2.2ミリモル) をテトラヒドロフラン 40 ml 中で氷冷下攪拌しながら、上で得

た液体をテトラヒドロフラン40mlに溶解したものを滴下し、氷冷下0.5時間、さらに室温で0.5時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル—ジエチルエーテル—ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色結晶 収量2.418g 収率95%

mp 182–184°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.56–7.71 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34–8.43 (1H, m), 8.83–8.91 (1H, m); IR (KBr) 3374, 3193, 1719, 1647, 1578, 1279, 1250, 1198, 1127, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₁NO₃: C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11. Found: C, 67.77; H, 5.20; N, 5.79.

3) 4-シアノ-1-ナフトエ酸メチル

4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル1.756g (7.660ミリモル)と塩化チオニル0.68ml (15.3ミリモル)をトルエン30ml中で80°Cにて30分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、酢酸エチル—ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.021g 収率63%

mp 109–110°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.05 (3H, s), 7.69–7.80 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.28–8.36 (1H, m), 8.86–8.94 (1H, m); IR (KBr) 2332, 1717, 1298, 1256, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₉NO₂: C, 73.92; H, 4.29; N, 6.63. Found: C, 73.93; H, 4.29; N, 6.65.

4) 4-シアノ-1-ナフトエ酸

4-シアノナフトエ酸メチル0.862g (4.081ミリモル)のメタノール20ml—テトラヒドロフラン20ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液8.16ml (8.16ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.730g 収率91%

mp 237-238°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.77-7.91 (2H, m), 8.14-8.27 (3H, m), 8.83-8.92 (1H, m); IR (KBr) 3100-2550, 2226, 1698, 1516, 1285, 1264, 1204, 795, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₇NO₂: C, 73.09; H, 3.58; N, 7.10. Found: C, 72.96; H, 3.42; N, 7.07.

5 5) 4-シアノ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.155g (0.495ミリモル)、4-シアノ-1-ナフトエ酸0.10g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物76mg (0.49ミリモル)をアセトニトリル10ml中で
15 攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩94mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量0.204g 収率84%

mp 199-201°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.84-2.98 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.53 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.26 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.13-8.22 (2H, m);
25 IR (KBr) 3283, 2228, 1642, 1539, 1512, 1327, 1163, 1125, 1111, 1069, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₀F₄N₂O₂·0.1H₂O: C, 68.04; H, 4.12; N, 5.67. Found: C, 67.86; H, 4.19; N, 5.55.

実施例55

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ

シ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド
 (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリ
 5 フルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57
 ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-フルオロベンゾイルクロリド(13
 6mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で1時間攪
 拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出し
 た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢
 酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(182mg, 73%)を得た。

mp 202-203°C

10 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3297, 1640, 1607, 1508.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈F₅NO₂: C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22

Found: C, 63.30; H, 4.26; N, 3.28.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.80-3.06 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.36
 15 (2H, m), 7.40-7.64 (6H, m).

実施例56

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6-(メチルオキシ)-1-
 ナフタレンカルボキサミド

20 6-メトキシ-1-ナフタレンカルボン酸(129mg, 0.64ミリモル)のテ
 トラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.2
 8ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室
 温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液
 に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(ト
 25 リフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43
 ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水
 (50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食
 塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチ

ルーヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (148 mg, 69%) を得た。

mp 193-194°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 67.36; H, 4.68; N, 2.81

5 Found: C, 67.24; H, 4.71; N, 2.81.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.16 (2H, m), 3.37 (1H, brs), 3.91 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98-7.18 (5H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 57

10 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-キノリンカルボキサミド

4-キノリンカルボン酸 (111 mg, 0.64 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 mmol) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で
20 希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (63 mg, 32%) を得た。

mp 227-228°C

25 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1508, 1331.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 65.41; H, 4.43; N, 5.87

Found: C, 65.31; H, 4.68; N, 5.61.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.76-2.98 (1H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 4.72-4.92 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.60-6.80 (1H, m), 7.02-7.20 (3H, m), 7.22-7.60

(8H, m), 7.62-7.78 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.82 (1H, brs).

実施例 58

3-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキ
5 サミド

1) 3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル

3-ニトロ-1-ナフトエ酸 (J. Org. Chem., 54, 3596-602 (1989) 参照) 3.020 g (13.91ミリモル)、濃硫酸 1 ml のエタノール
50 ml 溶液を 1 日間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈、炭酸水
10 素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキ
サンより結晶化して、目的物を得た。

黄色結晶 収量 3.137 g 収率 92%

mp 78-79°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.50 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.53 (2H,
15 q, $J = 7.1$ Hz), 7.71 (1H, ddd, $J = 1.0$ Hz, 6.8 Hz, 8.2 Hz), 7.83 (1H, ddd,
 $J = 1.3$ Hz, 6.7 Hz, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.92 (1H, d, $J = 2.6$
Hz), 8.96 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 1717, 1603,
1526, 1453, 1339, 1281, 1240, 1190, 1155, 1140 1024, 795, 766 cm^{-1} ; Anal.
Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.64; H, 4.44; N,
20 5.64.

2) 3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル

3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル 5.371 g (21.90ミリモル) のエタノ
ール 30 ml 溶液を 10%パラジウム/炭素(50%含水) 0.5 g を触媒として、
原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を
25 減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製
し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、目的物を得た。

橙色液体 収量 4.681 g 収率 99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.89 (2H, br s), 4.46
(2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.30-7.45 (2H, m), 7.60-7.66

(2H, m), 8.70 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.2 Hz); IR (neat) 3465, 3374, 2980, 1705, 1626, 1236, 1202 cm^{-1}

3) 3-フルオロ-1-ナフトエ酸

3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 2.318 g (10.77ミリモル)、濃塩酸
 5 4 ml を水 30 ml 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.89 g (12.9ミリモル) の水 2 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 10 分間攪拌した。反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液 2.70 ml (18.3ミリモル) を激しく攪拌しながら加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル (1:4) で洗浄後、乾燥して、ジ
 10 アゾニウム塩を褐色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン 8 ml 中で、170℃にて 0.5 時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、3-フルオロ-1-ナ
 15 フトエ酸エチルと流動パラフィンの混合物を淡黄色液体として得た。得られた液体のエタノール 30 ml - テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml (10ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結
 20 晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 0.629 g 収率 31%

mp 185-187°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 7.58-7.66 (2H, m), 7.94-8.03 (3H, m), 8.82-8.88 (1H, m); IR (KBr) 3150-2550, 1696, 1682, 1296, 1252, 1221, 750 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FO}_2$: C, 69.47; H, 3.71. Found: C, 69.57; H, 3.80.

25 4) 3-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.158 g (0.504ミリモル)、

3-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベン
ゾトリアゾール水和物 77 mg (0.50ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中
で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩
酸塩 0.10 g (0.50ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸
5 エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ
サンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.199 g 収率 81%

mp 223-225°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 11.3 Hz,
10 14.3 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.9 Hz), 4.64-4.80 (1H, m), 4.91 (1H,
t, J = 4.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz),
7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21-7.60 (10H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99
(1H, d, J = 10.0 Hz); IR (KBr) 3277, 1642, 1624, 1537, 1514, 1325, 1231,
1165, 1127, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N,
15 2.89. Found: C, 66.66; H, 4.21; N, 2.70.

実施例 59.

4, 4, 4-トリフルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)
-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ブチルアミ
ド

20 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.170 g (0.543ミリモル)、
4, 4, 4-トリフルオロブタン酸 77 mg (0.54ミリモル)、1-ヒドロキシ
ベンゾトリアゾール水和物 83 mg (0.54ミリモル) をアセトニトリル 10 ml
1 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミ
25 ド・塩酸塩 0.10 g (0.54ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液
を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウム
で乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプ
ロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.210 g 収率 88%

mp 178-179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.15-2.45 (4H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 4.33 4.46 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.92 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38-7.47 (4H, m); IR (KBr) 3299, 1655, 1557, 1514, 1329, 1229, 1107, 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 54.93; H, 4.15; N, 3.20. Found: C, 54.96; H, 4.22; N, 2.95.

実施例 60

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(メチルオキシ)ベン
10 ズアミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200mg, 0.57
ミリモル) の酢酸エチル (5ml) 溶液に 4-アニソイルクロリド (146mg,
0.86ミリモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反
15 応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml \times 2) で抽出した。抽出液
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、
酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (185mg, 7.2%) を得
た。

20 mp 192-193°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1624, 1609, 1539, 1507, 1329.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13

Found: C, 64.44; H, 4.66; N, 3.09.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.86-3.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.50-4.66
25 (1H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 6.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$
Hz), 7.02-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.36-7.60 (6H, m).

実施例 61

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-オキソ-9H-フルオレ

ン-4-カルボキサミド

9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボン酸 (144 mg, 0.64ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、
 5 室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽
 10 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (154 mg, 69%) を得た。

mp 231-232°C

15 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1725, 1638, 1607.Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 69.36; H, 4.07; N, 2.70

Found: C, 69.13; H, 4.22; N, 2.53.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.78-2.96 (1H, m), 3.49 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04-7.32 (5H,
 20 m), 7.46-7.66 (8H, m).

実施例 62

3, 3-ジメチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ブチルアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.168 g (0.536ミリモル)、
 25 3, 3-ジメチルブタン酸 62 mg (0.54ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 82 mg (0.54ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.54ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチ

ルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.155 g 収率 70%

5 mp 140-141°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.81 (9H, s), 1.87 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.99 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.8 Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 15.0 Hz), 3.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.32-4.56 (1H, m), 4.97 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 5.31 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 7.07 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3337, 2963, 1626, 1534, 1510, 1333, 1231, 1159, 1127, 1071, 826 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 64.22; H, 6.12; N, 3.40. Found: C, 64.03; H, 6.20; N, 3.16.

実施例 63

15 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 2-ナフトイルクロリド (164 mg, 0.86 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (175 mg, 65%) を得た。

mp 174-175°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1640, 1537, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.23; H, 4.49; N, 2.92.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96–3.04 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.58–4.76 (1H, m), 5.12–5.20 (1H, m), 6.26 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02–7.16 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.40–7.64 (7H, m), 7.80–7.90 (3H, m), 8.04 (1H, s).

実施例 6 4

- 5 4-(ジフルオロメチル)-N-((1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 (4.14 g, 22.2ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に塩化チオニル (3 ml) を加え、60℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4.32 g, 97%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1715, 1591.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50–7.68 (2H, m), 8.00–8.14 (2H, m), 8.92–9.02 (1H, m).

2) 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4.23 g, 21.1ミリモル) のクロロホルム (70 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (4.1 g, 23.2ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (175 mg, 1.05ミリモル) を加え30分加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、酢酸ナトリウム (3.46 g, 42.2ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌後、60℃で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し4-(アセチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4.1 g, 74%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1717, 1595, 1518.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 69.76; H, 5.46

Found: C, 69.63; H, 5.54.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.52-7.70 (3H, m), 7.98-8.08 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.90-9.00 (1H, m).

- 3) 4-((アセチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (3.91 g, 15.1ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (15.1 ml, 15.1ミリモル) を加え、室温で5分攪拌した。反応液に1規定塩酸 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (2.78 g, 85%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715.

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 72.21; H, 5.59

Found: C, 71.92; H, 5.49.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s); 5.16 (2H, s), 7.50-7.68 (3H, m), 8.00-8.16 (2H, m), 8.88-8.96 (1H, m).

- 4) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (2.0 g, 9.25ミリモル) のクロロホルム (40 ml) 溶液に二酸化マンガン (4.0 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液から二酸化マンガンをセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-ホルミル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (1.41 g, 85%) を得た。

- 25 mp 95-96°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1723, 1696.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 72.89; H, 4.71

Found: C, 72.81; H, 4.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 7.60-7.78 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.2$ Hz),

8.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.76–8.82 (1H, m), 9.20–9.28 (1H, m), 10.47 (1H, s).

- 5) 4-ホルミル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (800 mg, 3.73 ミリモル) のトルエン (15 ml) 溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (750 ml, 5.1 ミリモル) を加え室温で終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し 4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (522 mg, 59%) を得た。

10 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1723.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2$: C, 66.10; H, 4.27

Found: C, 66.07; H, 4.35.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.03 (3H, s), 7.19 (1H, t, $J = 55.0$ Hz), 7.60–7.70 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.10–8.22 (2H, m), 8.86–8.96 (1H, m).

- 15 6) 4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (450 mg, 1.91 ミリモル) のメタノール (5 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 ml, 3.8 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて 4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (344 mg, 81%) を得た。

mp 179–180°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1701.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2$: C, 64.87; H, 3.63

25 Found: C, 64.76; H, 3.55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.22 (1H, t, $J = 54.8$ Hz), 7.62–7.70 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.02–9.18 (1H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(ト

- リフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (300 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-(ジフルオロメチル) -1-ナフタレンカルボン酸 (213 mg, 0.96ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (275 mg, 1.44ミリモル) および
- 5 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し
- 10 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (410 mg, 83%) を得た。

mp 212-213°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1618, 1513.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_2$: C, 64.99; H, 4.09; N, 2.71

- 15 Found: C, 64.77; H, 4.36; N, 2.45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 3.00-3.16 (2H, m), 4.76-4.92 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 6.00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.82-7.66 (14H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 65

- 20 N-((1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル)-4-((メチルオキシ) メチル)-1-ナフタレンカルボキサミド
- 1) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (1.0 g, 4.62ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にヨウ化メチル
- 25 (1 ml) を加え、更に水素化ナトリウム (222 mg, 5.55ミリモル, 60% 油性) を0°Cにて加え、室温で10分攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 - 10 : 1) で精製し4-((メチルオキシ)

メチル) -1-ナフタレンカルボン酸メチル (898 mg, 84%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717.

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 72.46; H, 6.16

Found: C, 72.66; H, 6.09.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.48 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.50-7.68 (3H, m), 8.04-8.18 (2H, m), 8.90-8.98 (1H, m).

- 2) 4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (780 mg, 3.38ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.76 ml, 6.76ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (615 mg, 84%) を得た。

mp 133-134°C

- 15 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 72.21; H, 5.59

Found: C, 72.10; H, 5.64.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.52 (3H, s), 4.99 (2H, s), 7.56-7.70 (3H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 9.10-9.16 (1H, m).

- 20 3) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (207 mg, 0.96ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (275 mg, 1.44ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)

で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (340 mg, 69%) を得た。

mp 170-171°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1638, 1618, 1607, 1510.

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 67.89; H, 5.05; N, 2.45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 3.46 (3H, s), 4.68-4.88 (1H, m), 4.85 (2H, s), 4.92-5.00 (1H, m), 6.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.22-7.62 (10H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 66

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-アントラセンカルボキサミド

15 1-アントラセンカルボン酸 (143 mg, 0.64 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72 ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンか
25 ら再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 66%) を得た。

mp 227-228°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1638, 1615, 1514, 1323.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 71.70; H, 4.50; N, 2.70

Found: C, 71.57; H, 4.41; N, 2.68.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (1H, dd, $J = 13.2, 9.8$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.70-4.90 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.06-7.20 (2H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.40-7.78 (9H, m), 7.81 (1H, s), 7.92-8.06 (2H, m), 8.41 (1H, s).

実施例 67

- 5 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-メチルナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.224 g (0.715ミリモル)、
 10 2-メチル-1-ナフトエ酸 0.13 g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.71ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.71ミリモル) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで
 15 乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.233 g 収率 68%

mp 96-98℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.11 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 11.1$
 20 Hz, 14.5 Hz), 2.99 3.08 (2H, m), 4.96-5.14 (2H, m), 5.88 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.02-7.41 (8H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.68 7.75 (2H, m); IR (KBr) 3241, 3058, 1632, 1510, 1327, 1225, 1163, 1123, 1069, 814 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91. Found: C, 69.64; H, 4.72; N, 2.82.

実施例 68

- 25 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンズアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.166 g (0.530ミリモル)、安息香酸 65 mg (0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和

物 81 mg (0.53 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.53 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した
 5 後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.178 g 収率 81 %
 mp 193-194°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.6 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.1 Hz), 4.56-4.69 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 2.9 Hz), 5.12 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.17-7.26
 10 (3H, m), 7.35-7.53 (7H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3303, 1638, 1534, 1325, 1227, 1167, 1125, 1069, 829, 698 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₉F₄NO₂: C, 66.18; H, 4.59; N, 3.36. Found: C, 66.05; H, 4.51; N, 3.44.

実施例 69

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
 15 -(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-フェニルアセトアミド
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液にフェニルアセチルクロリド (285 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を
 20 水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (578 mg, 93%) を得た。

mp 173-174°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1651, 1539, 1514.

25 Anal. Calcd for C₂₄H₂₁F₄NO₂: C, 66.82; H, 4.91; N, 3.25

Found: C, 66.63; H, 4.78; N, 3.19.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.62 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.44 (2H, s), 3.50 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.42 (1H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 5.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90-7.10 (6H, m), 7.24-7.36 (5H, m),

7.45 (2H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 70

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミ
5 ド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.155 g (0.495ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 83 mg (0.99ミリモル) をテトラヒドロフラン 10 ml 中で攪拌しながら無水トリフルオロ酢酸 0.08 ml (0.59ミリモル) を加
10 え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.154 g 収率 76%

mp 162-163°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ. 2.81-2.97 (2H, m), 4.31-4.48
15 (1H, m), 4.85-5.00 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39-7.47 (4H, m), 7.79-7.92 (1H, m); IR (KBr) 3301, 1701, 1564, 1514, 1327, 1233, 1182, 1128, 1069, 833 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄F₇NO₂: C, 52.82; H, 3.45; N, 3.42. Found: C, 52.98; H, 3.43; N, 3.25.

実施例 71

20 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.153 g (0.488ミリモル)、
25 2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸 71 mg (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75 mg (0.49ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0.49ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 90 mg 収率 42%

- 5 mp 164-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.66 (1H, br s), 2.79-2.96 (2H, m), 4.41-4.55 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.94 (1H, tt, $J = 5.5$ Hz, 52.9 Hz), 6.55 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 7.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J = 5.8$ Hz, 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3304, 1686, 1329, 1231, 1175, 1113, 1069, 829 cm^{-1}

10 実施例 72

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

- 15 (1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液にピバロイルクロリド (119 mg, 0.64 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (160 mg, 81%) を得た。
- 20 mp 180-181°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1640, 1605, 1507, 1485.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 62.47; H, 4.15; N, 3.04

Found: C, 62.43; H, 4.06; N, 3.06.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.06 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.50-4.66 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.90-6.10 (1H, m), 6.02 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00-7.16 (4H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.36-7.58 (4H, m).

実施例 73

4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)

ル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -5-メチル-2-(1-メチルエチル) フラン-3-カルボキサミド

1) 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル) ベンゼン

4-フルオロベンズアルデヒド 17.02 g (137.1ミリモル)、酢酸 11.

5 5 g (192ミリモル)、メチルアミン・塩酸塩 3.70 g (54.9ミリモル)、酢酸ナトリウム 4.50 g (54.9ミリモル)、ニトロエタン 41.2 g (549ミリモル) の混合物を 100°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

10 黄色結晶 収量 18.40 g 収率 74%

mp 59-61°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.45 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 8.06 (1H, s); IR (KBr) 1514, 1318, 1225, 982, 847 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₉H₈FN₂: C, 59.67; H, 4.45; N, 7.73. Found: C, 59.51; H, 4.39; N, 7.80.

15 2) 4-(4-フルオロフェニル) -5-メチル-2-(1-メチルエチル) フラン-3-カルボン酸エチル

イソブチリル酢酸エチル 20.06 g (126.8ミリモル) と 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル) ベンゼン 23.0 g (127ミリモル) のエタノール 100 ml 溶液にピペリジン 12.5 ml (127ミリモル) を室温に加え、室温で一晩、80°C で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物に水 50 ml と濃塩酸 30 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで 2 回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)、目的物を得た。

25 淡黄色固体 収量 5.958 g 収率 16%

冷メタノールより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 27-28°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (6H, d, J = 7.4 Hz), 2.18 (3H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 2974,

1707, 1578, 1510, 1221, 1149, 1059 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FO}_3$: C, 70.33; H, 6.60. Found: C, 70.36; H, 6.53.

3) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸

- 5 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸エチル 1.500 g (5.167ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.65 g (41.3ミリモル) をメタノール 15 ml - 水 5 ml 中で、70°Cにて8時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.958 g 収率 71%

- mp 176-177°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.28 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.17 (3H, s), 3.71-3.84 (1H, m), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3050-2500, 1680, 1512, 1225, 1074, 845 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FO}_3$: C, 68.69; H, 5.76. Found: C, 68.57; H, 5.84.

4) 4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキサミド

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.211 g (0.673ミリモル)、4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸 0.18 g (0.67ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.67ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.67ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.288 g 収率 77%

mp 134–136°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.19 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.09 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.9 Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 14.3 Hz), 3.51–3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.40–4.53 (1H, m), 4.80 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90–7.13 (7H, m), 7.23–7.30 (3H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3347, 2973, 2634, 1620, 1605, 1512, 1329, 1223, 1163, 1125, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.78; H, 5.06; N, 2.51. Found: C, 66.43; H, 5.20; N, 2.41.

実施例 7 4

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3-ビフェニルカルボン酸 (127 mg, 0.64 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 mmol) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 69%) を得た。

mp 165–166°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1641, 1539, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84

Found: C, 70.32; H, 4.80; N, 2.67.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90–3.02 (1H, m), 2.99 (1H, s), 3.64 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.50–4.70 (1H, m), 5.08–5.18 (1H, m), 6.14 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.02–7.18 (2H, m), 7.24–7.34 (2H, m), 7.38–7.58 (11H, m), 7.70–7.76 (2H, m).

実施例 7 5

4-(ジメチルアミノ)-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 5 (1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン (150mg, 0.42ミリモル) のアセトニトリル (10ml) 溶液に 4-ジメチルアミノナフタレンカルボン酸 (89mg, 0.42ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (119mg, 0.62ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (63.6mg, 0.42ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (149mg, 70%) を得た。
- 15 mp 169-170°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1634, 1578, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68.23; H, 5.13; N, 5.49

Found: C, 68.09; H, 5.11; N, 5.32.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (6H, s), 2.76-3.14 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.66-4.84 (2H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02-7.18 (3H, m), 7.30-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 7 6

- 25 3-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-クロロ-1-ナフトエ酸エチル

3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 2.317g (10.76ミリモル) を濃塩酸

30 ml 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.89 g (12.9 ミリ
 モル) の水 2 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 0.5 時間攪拌した。反応液に
 氷冷下、塩化第一銅 0.53 g (5.38 ミリモル) の濃塩酸 4 ml 溶液を氷冷下
 加え、100℃で 0.5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、
 5 酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減
 圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し
 (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 1.058 g 収率 42%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.1 Hz),
 10 7.51-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 7.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2
 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.87 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 7.4 Hz); IR (KBr)
 1717, 1279, 1240, 1188, 1142 cm⁻¹

2) 3-クロロ-1-ナフトエ酸

3-クロロ-1-ナフトエ酸エチル 1.056 g (4.500 ミリモル) のメタノ
 ール 10 ml - テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液
 15 9.00 ml (9.00 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、
 水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集め
 た有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル
 -ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量 0.769 g 収率 83%

mp 217-218℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.59-7.72 (2H, m), 7.97-8.07 (2H,
 m), 8.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.81-8.86 (1H, m); IR (KBr) 3100-2600, 1699,
 1285, 1254, 1196, 883, 793, 745 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇ClO₂: C, 63.94; H,
 3.41. Found: C, 64.00; H, 3.44.

25 3) 3-クロロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒド
 ロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カル
 ボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフ
 ルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.153 g (0.488 ミリモル)、

3-クロロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ
 トリアゾール水和物 75 mg (0.49ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で
 攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸
 塩 94 mg (0.49ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチ
 5 ルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シ
 リカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサ
 ンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.210 g 収率 86%

mp 220-221°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.91 (1H, dd, J = 10.7 Hz,
 10 13.5 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 13.2 Hz), 4.62-4.77 (1H, m), 4.89 (1H,
 t, J = 5.0 Hz), 5.50 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.22-7.34 (2H,
 m), 7.38-7.59 (7H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.0 Hz),
 8.10 (1H, d, J = 10.0 Hz); IR (KBr) 3285, 1642, 1541, 1514, 1325, 1163, 1119,
 1069, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀ClF₄NO₂: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found:
 15 C, 64.82; H, 4.17; N, 2.74.

実施例 77

N-((1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-((4
 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベン
 ゴフラン-7-カルボキサミド
 20 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸 (106 mg, 0.64ミリモ
 ル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml,
 1.72ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加え
 て、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml)
 溶液に (1RS, 2SR) -1-(4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-(4-
 25 (トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.
 43ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
 を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ
 チル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (160 mg, 81%) を得た。

mp 121-122°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1780, 1644, 1537.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 65.36; H, 4.61; N, 3.05

Found: C, 65.41; H, 4.38; N, 2.76.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.76-3.00 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 4.12 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.48-4.76 (4H, m), 5.08 (1H, s), 6.90-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (6H, m), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 7 8

- 2-プロモ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ
10 -1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)アセトアミド
(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリ
フルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン (2.0 g, 5.54ミリモル)
の酢酸エチル (50 ml) 溶液にプロモアセチルブロミド (723 ml, 8.30
ミリモル) および飽和重曹水 (50 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液
15 を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1) で
精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.0 g, 83%)
を得た。

- 20 mp 151-152°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1659, 1647, 1547.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrF}_4\text{NO}_2$: C, 49.79; H, 3.71; N, 3.23

Found: C, 49.80; H, 3.41; N, 3.03.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72-2.96 (3H, m), 3.74 (2H, dd, $J = 18.4, 13.6$ Hz), 4.38-4.52
(1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02-7.18 (2H, m),
7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 7 9

4-ブチル-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ
-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド

4-n-ブチル安息香酸 (153 mg, 0.86 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.15 ml, 1.72 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 mmol) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (172 mg, 64%) を得た。

mp 171-172°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1609, 1537, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96

15 Found: C, 68.46; H, 5.89; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.22-1.44 (2H, m), 1.48-1.70 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.80-3.06 (2H, m), 3.84 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.12 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.36 (6H, m), 7.38-7.58 (6H, m).

20 実施例 80

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-8-キノリンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 8-キノリンカルボン酸 (249 mg, 1.44 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (413 mg, 2.15 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液

を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (162 mg, 24%) を得た。

mp 83-84°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1574, 1549.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 64.19; H, 4.56; N, 5.76

Found: C, 64.07; H, 4.39; N, 5.61.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.70-4.90 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.96-7.08 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36-7.54 (5H, m), 7.67 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J = 4.0, 1.8$ Hz), 8.79 (1H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 11.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

15 実施例 8 1

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

((1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (179 mg, 0.86 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (71 mg, 62%) を得た。

mp 228-229°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3285, 1641, 1329.

Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}F_7NO_2$: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89

Found: C, 59.30; H, 3.74; N, 3.04.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90-3.08 (3H, m), 4.56-4.70 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m),
6.06-6.20 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.56 (4H, m),
5 7.60-7.70 (4H, m).

実施例 8 2

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-(1-ナフタレニル)アセトアミド

10 1-ナフタレン酢酸 (160mg, 0.86ミリモル) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.15ml, 1.72ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01ml) を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200mg, 0.57ミリモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサ
15
20 ンから再結晶させて、表題化合物 (175mg, 64%) を得た。

mp 186-187°C

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3285, 1657, 1539, 1512, 1120.

Anal. Calcd for $C_{28}H_{23}F_4NO_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.62; H, 4.68; N, 2.85.

25 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40 (1H, dd, $J = 14.2, 10.4$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.28 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.90 (2H, d, $J = 2.2$ Hz), 4.24-4.40 (1H, m), 4.70-4.84 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 7.70-7.94 (3H, m).

実施例 8 3

2- (エチルオキシ) -N- ((1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド

- 5 2- (エチルオキシ) -N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-オキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド (400 mg, 0.79ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (198 mg, 1.57ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.79ミリモル) を加え、
- 10 1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2- (エチルオキシ) -N- ((1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミドを得た。再結晶後の母液を減圧留去し、得られた粗結晶をヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1の混合溶媒で洗浄して、表題化合物 (37.2 mg, 9%) を得た。

mp 157-158°C

- 20 IR ν_{\max}^{KBr} : 1622, 1510, 1300, 1236.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 67.96; H, 4.86; N, 2.82.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, 7.0 Hz), 2.62-3.10 (2H, m), 3.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.06-4.30 (2H, m), 4.88-5.04 (1H, m), 5.10-5.22 (1H, m), 6.03
- 25 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.60 (9H, m), 7.77 (2H, dd, J = 20.0, 8.2 Hz).

実施例 8 4

N- ((1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -9-アントラセンカルボキ

サミド

- 9-アントラセンカルボン酸 (143 mg, 0.64ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間
- 5 攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR) -1-(4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
- 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (136 mg, 61%) を得た。

mp 251-252°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1655, 1514, 1335, 1161, 1111.

- 15 Anal. Calcd for C₃₁H₂₃F₄NO₂: C, 71.95; H, 4.48; N, 2.71

Found: C, 71.81; H, 4.55; N, 2.74.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.82 (1H, dd, J = 14.2, 11.8 Hz), 3.59 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.16-5.32 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.10 (1H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.30-7.46
- 20 (2H, m), 7.54-7.76 (6H, m), 7.84-8.00 (2H, m), 8.42 (1H, s).

実施例 85

N-((1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -9-オキソ-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

- 25 9-オキソ-9H-フルオレン-1-カルボン酸 (144 mg, 0.64ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR) -1-(4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-(4-

(トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 mmol) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (137 mg, 61%) を得た。

mp 185-186°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1698, 1607, 1574.

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 69.12; H, 4.10; N, 2.69

Found: C, 68.98; H, 3.91; N, 2.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.12 (2H, m), 3.85 (1H, s), 4.64-4.80 (1H, m), 5.20 (1H, s), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.70 (12H, m), 8.12 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 10.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 86

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンズアミド

((1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (117 ml, 0.64 mmol) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (73 mg, 31%) を得た。

mp 150-151°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1620, 1543, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_{10}\text{NO}_2$: C, 54.26; H, 3.10; N, 2.53

Found: C, 54.12; H, 2.95; N, 2.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.04 (3H, m), 4.60-4.78 (1H, m), 5.13 (1H, s), 6.24

(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02-7.20 (2H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.40-7.56 (4H, m), 7.90-8.02 (3H, m).

実施例 87

8-ブロモ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-
5 -1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレン
カルボキサミド

8-ブロモ-1-ナフタレンカルボン酸 (161mg, 0.64ミリモル) のテト
ラヒドロフラン (5ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11ml, 1.72
ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01ml) を加えて、室温
10 で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5ml) 溶液に
(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリ
フルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150mg, 0.43ミ
リモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (5
0ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水
15 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1-1:1) で精製し、酢酸
エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (67mg, 29%) を得た。

mp 191-192°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1653, 1634, 1510.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrF}_4\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 58.97; H, 3.74; N, 2.55

Found: C, 58.73; H, 3.44; N, 2.49.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.02 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 5.02-5.20 (1H, m),
5.60-5.80 (1H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.22-7.44 (5H, m), 7.44-7.70 (4H, m),
7.74-7.96 (3H, m).

25 実施例 88

4-(4-フルオロベンゾイル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェ
ニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベン
ゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ

ルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.224 g (0.715 ミリモル)、
 4-(4-フルオロベンゾイル) 安息香酸 0.17 g (0.71 ミリモル)、1-ヒ
 ドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.71 ミリモル) をアセトニト
 リル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル
 5 ボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.71 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。
 反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネ
 シウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢
 酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.321 g 収率 83%

10 mp 156-157°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.83-3.06 (2H, m), 4.60-4.71
 (1H, m), 4.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.08 (1H, t, J = 3.1 Hz), 7.08 (2H, t,
 J = 8.6 Hz), 7.14-7.31 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.50 (2H, dd, J
 = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.77 (4H, s), 7.83 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr)
 3536, 3303, 1644, 1601, 1541, 1507, 1329, 1281, 1225, 1161, 1111, 1069, 864,
 15 849 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₂F₅NO₃·0.2H₂O: C, 66.35; H, 4.16; N, 2.58. Found:
 C, 66.14; H, 4.06; N, 2.57.

実施例 89

4-[(Z) -2-(4-クロロフェニル) エテニル] -N-[(1RS, 2SR) -2-
 (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジ
 20 ル] エチル] ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフ
 ルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.245 g (0.782 ミリモル)、
 (Z) -4-[2-(4-クロロフェニル) エテニル] 安息香酸 0.20 g (0.78
 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.78 ミリ
 25 モル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルア
 ミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.15 g (0.78 ミリモル) を加え、
 室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で
 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。
 得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.378 g 収率87%

mp 193-194°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.77-3.03 (2H, m), 4.56-4.69 (1H, m), 4.82 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.05 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 6.61 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.14-7.30 (8H, m), 7.42-7.56 (6H, m); IR (KBr) 3260, 1642, 1512, 1325, 1165, 1115, 1067, 872, 826 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_2$: C, 67.21; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 67.00; H, 4.42; N, 2.48.

実施例90

4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.235 g (0.750ミリモル)、4-(4-クロロフェノキシ)安息香酸0.19 g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11 g (0.75ミリモル)をアセトニトリル10 ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14 g (0.75ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルーヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.353 g 収率87%

mp 188-189°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.77-3.03 (2H, m), 4.56-4.69 (1H, m), 4.75 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.06 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.07 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.64 (2H, d, $J = 9.2$ Hz); IR (KBr) 3291, 1636, 1512, 1487, 1329, 1256, 1121, 1069, 837, 828 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{NO}_3$: C, 64.04; H, 4.08; N, 2.58. Found: C, 63.86; H, 4.06; N, 2.55.

実施例91

4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボキサミド

1) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸

5 エチル

ベンゾイル酢酸エチル 12.43 g (64.67ミリモル) と 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン 11.7 g (64.7ミリモル) のエタノール 60 ml 溶液にピペリジン 6.40 ml (64.7ミリモル) を室温に加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 50 ml と濃塩酸 15 ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量 7.860 g 収率 38%

メタノールより再結晶して、白色粉末を得た。

15 mp 78-79°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.30 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.19-7.48 (5H, m), 7.82 (2H, dd, J = 1.9 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 1716, 1510, 1323, 1223, 1105 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₁₇FO₃: C, 74.06; H, 5.28. Found: C, 73.82; H, 5.35.

2) 5-[(アセトキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル

4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 19.06 g (58.76ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 10.5 g (58.8ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 50 mg の四塩化炭素 50 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、5-(プロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。得られた液体を N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶かし、酢酸ナトリウム 9.64 g (118ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出

した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量17.24g 収率77%

5 ジイソプロピルエーテルより再結晶して、淡褐色粉末を得た。

mp 114-116°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.10 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.01 (2H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.81-7.87 (2H, m); IR (KBr) 1740, 1717, 1508, 1242, 1223, 1130, 1024, 849, 700 cm⁻¹; Anal. Calcd for

10 C₂₂H₁₉FO₅: C, 69.10; H, 5.01. Found: C, 69.08; H, 5.07.

3) 4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル

5-[(アセトキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル4.020g(10.51ミリモル)と10%塩化水素のメ

15 タノール溶液50mlの混合物を、室温で2.5日間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量2.130g 収率57%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.37 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33 (2H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.81-7.89 (2H, m); IR (neat) 1717, 1508, 1223, 1109, 1096 cm⁻¹.

4) 4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸

25 4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル1.535g(4.332ミリモル)と2N水酸化ナトリウム水溶液4.33ml(8.66ミリモル)をメタノール20ml中で、70℃にて8時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1－酢酸エチル）、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色結晶 収量1.006 g 収率71%

mp 175-176°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.36 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.78-7.85 (2H, m); IR (KBr) 3055-2555, 1686, 1508, 1225, 1100, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FO}_4$: C, 69.93; H, 4.63. Found: C, 69.76; H, 4.71.

5) 4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.228 g (0.728ミリモル)、4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸0.24 g (0.73ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11 g (0.73ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14 g (0.73ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル－ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.341 g 収率75%

mp 204-206°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.48 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.51-2.70 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.51-4.64 (1H, m), 4.75 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.00 (4H, m), 7.09 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.30-7.42 (7H, m), 7.56-7.61 (2H, m); IR (KBr) 3301, 1636, 1512, 1329, 1223, 1163, 1123, 1094, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 67.63; H, 4.54; N, 2.25. Found: C, 67.46; H, 4.71; N, 2.25.

実施例92

4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フル
オロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチ
ル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
5 ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.219g(0.699ミリモル)、
4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]安息香酸0.18g(0.70ミリモル)、
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g(0.70ミリモル)をアセ
トニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ
ル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g(0.70ミリモル)を加え、室温で一晩
10 攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水
硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた
残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.345g 収率89%

mp 211-212°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.56-3.06 (6H, m), 4.53-4.66
15 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.1 Hz), 5.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01-7.27 (9H,
m), 7.36-7.54 (6H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr) 3287, 1638, 1541,
1512, 1325, 1229, 1163, 1115, 1067, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₆ClF₄NO₂:
C, 66.97; H, 4.71; N, 2.52. Found: C, 66.65; H, 4.62; N, 2.51.

実施例93

20 4-[cis-3-(4-クロロフェニル)オキシラン-2-イル]-N-[(1RS, 2
SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチ
ル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.264g(0.843ミリモル)、
25 cis-4-[3-(4-クロロフェニル)オキシラン-2-イル]安息香酸0.23g
(0.84ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.13g(0.
84ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-
ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.16g(0.84ミリモル)
を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム

水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.288 g 収率 60%

mp 162-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.91 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 3.5$ Hz, 10.5 Hz), 4.36 (2H, s), 4.46-4.63 (1H, m), 5.05 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.03-6.08 (1H, m), 7.02-7.23 (10H, m), 7.36-7.43 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3289, 1642, 1541, 1510, 1325, 1229, 1163, 1111, 1067, 1019, 828 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_3$: C, 65.32; H, 4.24; N, 2.46. Found: C, 65.21; H, 4.01; N, 2.44.

10 実施例 9 4

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-(2-フェニル-1, 3-ジチオラン-2-イル)ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.218 g (0.696 ミリモル)、4-(2-フェニル-1, 3-ジチオラン-2-イル)安息香酸 0.21 g (0.70 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.70 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.70 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色アモルファス粉末 収量 0.363 g 収率 87%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.82-2.99 (2H, m), 3.32-3.51 (4H, m), 3.56 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.54-4.68 (1H, m), 5.06 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.22-7.35 (6H, m), 7.38-7.57 (7H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3241, 1640, 1624, 1541, 1510, 1325, 1223, 1161, 1119, 1067, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 64.31; H, 4.55; N, 2.34. Found: C, 64.20; H, 4.44; N, 2.60.

実施例 9 5

5- (4-フルオロフェニル) -N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -2-メチルフラン-3-カルボキサミド

5 1) 5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フランカルボン酸メチル

1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 44. 2 g (290 ミリ
 モル) のトルエン 250 ml 溶液に室温でアセト酢酸メチル 33. 7 g (290 ミ
 リモル) を加え、引き続き 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 50. 08 g
 (290. 2 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。得られたトルエン溶液を
 10 水で 3 回洗浄した後、p-トルエンスルホン酸一水和物 5 g を加え、ディーン-スター
 クトラップを取り付けた反応容器中で脱水条件で 1 時間加熱還流した。反応液を室
 温まで冷却し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。
 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/
 酢酸エチル = 20/1 - 9/1)、冷メタノールより結晶化して、目的物を得た。

15 黄色結晶 収量 31. 26 g 収率 46%

mp 96-97°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.81 (1H,
 s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr)
 1705, 1501, 1449, 1233, 1105, 1044, 843, 829, 779 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₁FO₃:
 C, 66.66; H, 4.73. Found: C, 66.63; H, 4.56.

20 2) 5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フランカルボン酸

5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フランカルボン酸メチル 15. 36
 g (65. 58 ミリモル) と水酸化ナトリウム 5. 25 g (131 ミリモル) をメ
 タノール 100 ml - 水 50 ml 中で、室温にて一晩攪拌した。反応液を濃縮、水
 で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有
 25 機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘ
 キサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 13. 42 g 収率 93%

mp 217-218°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.65 (3H, s), 6.83 (1H, s),
 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3100-2500,

1694, 1505, 1474, 1233, 774 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}_3$: C, 65.46; H, 4.12.
Found: C, 65.50; H, 4.15.

3) 5-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-
5 2-メチルフラン-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.219 g (0.699ミリモル)、
5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸 0.15 g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.70ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチル
10 アミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.70ミリモル) を加え、
室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で
洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。
得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色粉末 収量 0.273 g 収率 76%

mp 179-181°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.52 (3H, s), 2.76-2.99 (2H, m), 3.73
(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.51-4.66 (1H, m), 5.08 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 5.74 (1H,
d, $J = 8.2$ Hz), 6.35 (1H, s), 7.03-7.15 (4H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz),
7.43 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.49-7.58 (4H, m); IR (KBr) 3266, 1640,
20 1510, 1501, 1327, 1233, 1165, 1123, 1069, 837 cm^{-1}

実施例 96

4-[(Z)-2-(2-クロロフェニル)エテニル]-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

25 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.208 g (0.664ミリモル)、
(Z)-4-[2-(2-クロロフェニル)エテニル]安息香酸 0.17 g (0.66ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.66ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.66 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色粉末 収量 0.312 g 収率 85%

mp 153-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.81-2.97 (2H, m), 3.60 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.51-4.64 (1H, m), 5.06 (1H, s), 6.09 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 6.99-7.26 (9H, m), 7.36-7.50 (7H, m); IR (KBr) 3291, 1638, 1539, 1514, 1325, 1231, 1165, 1119, 1069 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_2$: C, 67.21; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 66.90; H, 4.01; N, 2.39.

実施例 97

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-[(フェニルチオ)メチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 2-メチル-1-ナフトエ酸メチル

2-メチル-1-ナフトエ酸 7.579 g (40.70 ミリモル) と N, N-ジメチルホルムアミド 3 滴のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、塩化オキザリル 7.10 ml (81.4 ミリモル) を室温で滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を液体として得た。メタノール 2.47 ml (61.1 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.50 g (4.07 ミリモル)、トリエチルアミン 8.51 ml (61.1 ミリモル) のアセトニトリル 50 ml 溶液に、氷冷下、上で得た液体をアセトニトリル 20 ml に溶解したものを滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 7.866 g 収率 97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.51 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$

Hz), 7.41-7.55 (2H, m), 7.77-7.83 (3H, m); IR (neat) 1728, 1435, 1281, 1244, 1219, 1138, 1051, 814 cm^{-1}

2) 2-[(フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸メチル

2-メチル-1-ナフトエ酸メチル 1.277 g (6.377ミリモル)、N-ブロ
5 モスクシンイミド 1.14 g (6.38ミリモル)、2,2'-アゾビス(イソブ
チロニトリル) 1.0 mg の四塩化炭素 10 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反
応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗
浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、2-ブロモメチル-1-ナフトエ酸メチ
ルの粗生成物を淡黄色液体として得た。得られた液体をチオフェノール 0.84 g
10 (7.65ミリモル)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.
14 ml (7.65ミリモル)とともにアセトニトリル 20 ml 中で室温にて一晚
攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-9/1)、目的物
を得た。

15 黄色液体 収量 1.606 g 収率 82%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.99 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.35 (5H, m),
7.40-7.56 (3H, m), 7.79-7.88 (3H, m); IR (neat) 1723, 1437, 1287, 1252, 1233,
1209, 1140, 1036, 747 cm^{-1}

3) 2-[(フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸

20 2-[(フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸メチル 1.477 g (4.78
9ミリモル)と水酸化ナトリウム 2.50 g (62.5ミリモル)をメタノール 3
0 ml-テトラヒドロフラン 20 ml 中で、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮し
た後、水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。
集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカ
25 ゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、
ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 0.880 g 収率 62%

mp 100-101°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 4.47 (2H, s), 7.16-7.58 (8H, m),
7.81-7.87 (2H, m), 8.13-8.18 (1H, m); IR (KBr) 3100-2600, 1680, 1283, 1262,

756, 733 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$: C, 73.44; H, 4.79. Found: C, 73.17; H, 4.81.

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-[(フェニルチオ)メチル]

5 ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.260 g (0.830ミリモル)、
2-[(フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸 0.24 g (0.83ミリモル)、
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.83ミリモル) をアセ

10 トニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.83ミリモル) を加え、80°Cで一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、

15 酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.337 g 収率 69%

mp 102-104°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.65-2.91 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.97-4.17 (1H, m), 4.35 (1H, br s), 4.92-5.04 (1H, m), 5.14 (1H, s), 6.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, br s), 7.03-7.55 (16H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3212, 3056, 1628, 1512, 1329, 1227, 1165, 1117, 1069, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 69.26; H, 4.62; N, 2.38. Found: C, 69.45; H, 4.93; N, 2.22.

実施例 98

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.172 g (0.549ミリモル)、
1-メチルインドール-3-カルボン酸 0.10 g (0.55ミリモル)、1-ヒドロ

キシベンゾトリアゾール水和物 84 mg (0.55 mmol) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.55 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 - 1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.183 g 収率 71%

mp 129-131°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.91 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 13.9 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.8 Hz), 3.76 (3H, s), 4.58-4.71 (1H, m), 4.73 (1H, br s), 5.10 (1H, br s), 5.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.23-7.30 (4H, m), 7.36-7.51 (6H, m); IR (KBr) 3328, 1624, 1545, 1508, 1325, 1229, 1163, 1128, 1067, 747 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₂₂F₄N₂O₂: C, 66.38; H, 4.71; N, 5.95. Found: C, 66.27; H, 4.71; N, 5.82.

15 実施例 99

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-5-フェニルペンタンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 5-フェニルペンタン酸 (257 mg, 1.44 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (413 mg, 2.15 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (471 mg, 69%) を得た。

mp 152-153°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1647, 1549, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96

Found: C, 68.39; H, 5.52; N, 2.78.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.56 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.48-2.64 (2H, m), 2.64-2.94 (2H, m), 3.52 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.32-4.50 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00-7.56 (13H, m).

実施例 100

- 1, 1-ジメチルエチル (1S) -2- ((1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) アミノ) -2-オキソ-1- (フェニルメチル) エチルカルバメート

- (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450 mg, 1.44 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に N-t-ブチルオキシカルボニル-L-フェニアラニン (382 mg, 1.44 mmol) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (413 mg, 2.15 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (315 mg, 39%) を得た。

mp 230-231°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1678, 1659, 1524.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.60-2.90 (4H, m), 3.78-3.90 (4H, m), 4.10-4.40 (2H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96-7.50 (13H, m).

実施例 101

N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -4-メトキシナフタレン-1-カルボキ

サミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.174 g (0.555ミリモル)、
4-メトキシ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.56ミリモル)、1-ヒドロキシベン
5 ゾトリアゾール水和物 85 mg (0.56ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中
で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩
酸塩 0.11 g (0.56ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸
エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ
10 サンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.209 g 収率 76%

mp 227-228°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.88-3.20 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 4.93 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03-7.19 (3H, m), 7.29-7.71 (10H, m), 8.19 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3281, 1636, 1588, 1530, 1512, 1327, 1265, 1167, 1125, 1069, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₃: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82. Found: C, 67.58; H, 4.83; N, 2.73.

実施例 102

N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -3-ニトロナフタレン-1-カルボキサ
20 ミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.174 g (0.555ミリモル)、
3-ニトロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.56ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ
25 トリアゾール水和物 85 mg (0.56ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で
攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸
塩 0.11 g (0.56ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エ
チルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ

サンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 0.239 g 収率 84%

mp 231-232°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 13.0 Hz), 4.65-4.79 (1H, m), 4.94 (1H, t, J = 4.5 Hz), 5.53 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36-7.66 (9H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.2 Hz); IR (KBr) 3283, 1642, 1537, 1327, 1123, 1169, 835 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₄N₂O₄: C, 63.28; H, 3.93; N, 5.47. Found: C, 63.23; H, 3.65; N, 5.73.

10 実施例 103

4-[[[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフトエ酸メチル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.287 g (0.916ミリモル)、4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸 0.21 g (0.92ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.92ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.18 g (0.92ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色アモルファス粉末 収量 0.449 g 収率 93%

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz), 3.99 (3H, s), 4.72-4.85 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.35 (1H, br s), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.26-7.42 (4H, m), 7.52-7.60 (5H, m), 7.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3283, 1721, 1640, 1512, 1327, 1254, 1163, 1123, 1069, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₄NO₄:

C, 66.28; H, 4.41; N, 2.67. Found: C, 66.06; H, 4.49; N, 2.58.

実施例 104

N1-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1, 4-ジカルボキサミ

5 ド

1) 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸

4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル0.499g (2.177ミリ
モル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン20ml溶液に1N水酸化ナト
リウム水溶液6.53ml (6.53ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反
10 応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集
め水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.340g 収率73%

mp 294-295°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.58-7.71 (3H, m), 7.76 (1H, br
s), 8.10-8.13 (2H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.84-8.89 (1H, m); IR (KBr) 3191,
15 3300-2500, 1694, 1466, 1410, 1368, 1325, 1294, 1264, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd
for C₁₂H₉NO₃: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51. Found: C, 66.85; H, 4.11; N, 6.68.

2) N1-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1, 4-ジカルボキサミド

20 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.154g (0.492ミリモル)、
4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸0.11g (0.49ミリモル)、1-
ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物75mg (0.49ミリモル)をアセトニト
リル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カル
25 ボジイミド・塩酸塩94mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。
反応液を水で希釈し、生じた沈殿をろ過して集め、水とジエチルエーテルで洗浄し
て、目的物を得た。

白色粉末 収量0.221g 収率88%

mp 255-256°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.86-2.97 (1H, m), 3.15-3.24

(1H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 4.89 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.89 (1H, br s), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.29-7.58 (11H, m), 7.94 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3283, 1638, 1510, 1329, 1161, 1123, 1069, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 64.74; H, 4.46; N, 5.39. Found: C, 64.60; H, 4.72; N, 5.42.

実施例 105

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (700 mg, 3.24 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.24 ml, 3.24 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (570 mg, 87%) を得た。

mp 183-184°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1694, 1593, 1518.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.02 (2H, s), 7.54-7.70 (3H, m), 8.04-8.18 (2H, m), 8.86-8.98 (1H, m).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.96 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (194 mg, 0.96 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (275 mg, 1.44 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、

飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製し酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（３６５ｍｇ，７７％）を得た。

5 mp 202-203°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1638, 1618, 1605, 1537.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82

Found: C, 67.41; H, 4.64; N, 2.53.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88 (1H, br s), 2.87 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.09
10 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 4.72-4.90 (1H, m), 5.02-5.16 (3H, m), 5.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04-7.66 (13H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 106

4- [[[(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-
[4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] アミノ] カルボニル] -1-ナフ
15 トエ酸

4- [[[(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-
[4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] アミノ] カルボニル] -1-ナフ
トエ酸メチル 0.216 g (0.411ミリモル) のメタノール 5ml -テトラヒ
ドロフラン 5ml 溶液に 1N水酸化ナトリウム水溶液 1.64ml (1.64ミリ
20 モル) を加え、室温で 5時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応
液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め水とヘキサンで洗浄して、目的物を得
た。

白色粉末 収量 0.148 g 収率 70%

mp 209-212°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz,
25 14.0 Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.7 Hz), 4.71-4.86 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.31 (1H, br s), 7.09 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.31-7.41 (4H, m), 7.50-7.59 (5H, m), 7.79 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.91 (1H, δ , $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3281, 1690, 1640, 1532, 1512, 1329, 1233, 1165, 1125, 1069, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for

$C_{28}H_{21}F_4NO_4 \cdot 1.0H_2O$: C, 63.52; H, 4.38; N, 2.65. Found: C, 63.45; H, 4.53; N, 2.49.

実施例 107

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
5 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェノキシベンズアミ
ド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400mg, 1.28ミリモル) の
アセトニトリル (20ml) 溶液に 3-フェノキシ安息香酸 (274mg, 1.2
10 8ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・
塩酸塩 (368mg, 1.92ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリ
アゾール (196mg, 1.28ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液
を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫
15 酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶
させて、表題化合物 (400mg, 61%) を得た。

mp 144-145°C

IR $\nu_{max}^{KBr, cm^{-1}}$: 1644, 1580, 1510, 1491, 1481.

Anal. Calcd for $C_{29}H_{23}F_4NO_3 \cdot 0.1H_2O$: C, 68.13; H, 4.57; N, 2.74

20 Found: C, 67.85; H, 4.51; N, 2.53.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-3.70 (1H, m), 4.50-4.64 (1H, m),
5.05 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.96-7.52 (17H, m).

実施例 108

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
25 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェノキシベンズアミ
ド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400mg, 1.28ミリモル) の
アセトニトリル (20ml) 溶液に 4-フェノキシ安息香酸 (274mg, 1.2

- 8ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(368mg, 1.92ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(196mg, 1.28ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(451mg, 69%)を得た。

mp 186-187°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1622, 1609, 1590, 1532, 1510, 1501, 1489.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.02 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.60 (17H, m).

実施例109

- N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3,3,3-トリフルオロプロピオンアミド

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.166g(0.530ミリモル)、3,3,3-トリフルオロプロピオン酸68mg(0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物81mg(0.53ミリモル)をアセトニトリル100ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g(0.53ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 25 白色結晶 収量0.185g 収率83%

mp 179-180°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.79-2.83 (2H, m), 2.90 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 3.01 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.35-4.49 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 3.4$ Hz), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.40-7.47 (4H, m); IR (KBr) 3308, 1663, 1514, 1327, 1238, 1175,

1113, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 53.91; H, 3.81; N, 3.31.
Found: C, 53.84; H, 3.61; N, 3.13.

実施例 110

2-シクロペンチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-
5 ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-フェニルア
セトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.156 g (0.498ミリモル)、
2-シクロペンチル-2-フェニル酢酸 0.10 g (0.50ミリモル)、1-ヒドロ
10 キシベンゾトリアゾール水和物 76 mg (0.50ミリモル) をアセトニトリル 1
0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ
ミド・塩酸塩 95 mg (0.50ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液
を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウム
で乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソブ
15 ロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.208 g 収率 84%

mp 201-202°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.73-1.08 (2H, m), 1.30-1.70 (6H, m), 2.38-2.93 (4H, m), 3.43 (0.5H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.53 (0.5H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.34-4.48 (1H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 5.23 (0.5H, br d, $J = 8.4$ Hz),
20 5.34 (0.5H, br d, $J = 6.6$ Hz), 6.88-7.31 (12H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.0$ Hz);
IR (KBr) 3316, 2957, 1645, 1530, 1514, 1327, 1233, 1167, 1123, 1069, 831
 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.73; H, 5.85; N, 2.80. Found: C, 69.71;
H, 5.95; N, 2.63.

実施例 111

25 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒ
ドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.150 g (0.479ミリモル)、

3-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Chem. Pharm. Bull., 32, 3968-80 (1984) 参照) 0.11 g (0.48ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物73mg (0.48ミリモル) をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩92mg (0.48ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

10 白色結晶 収量0.180g 収率73%

mp 216-217°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.49-1.78 (4H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 2.36-2.52 (1H, m), 2.77-2.93 (3H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 14.5 Hz), 4.58-4.73 (1H, m), 4.96 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.30-7.56 (6H, m), 7.72 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.2$ Hz); IR (KBr) 3260, 1642, 1534, 1514, 1346, 1327, 1231, 1165, 1123, 1067, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.79; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 62.68; H, 4.45; N, 5.33.

実施例112

2-ベンジル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 3-ジメチルブチルアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.264g (0.843ミリモル)、2-ベンジル-3, 3-ジメチルブタン酸0.17g (0.84ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.10g (0.84ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.13g (0.84ミリモル) をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩0.16g (0.84ミリモル) を加え、60°Cで3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウム

で乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.206 g 収率 49%

mp 175-176°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.76 (3.5H, s), 0.90 (5.5 H, s),
 5 1.80-1.93 (1H, m), 2.15-3.02 (5H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 4.48-4.53 (1H, m),
 4.92-5.04 (1H, m), 6.76-7.45 (13H, m); IR (KBr) 3551, 2967, 1651, 1507, 1333,
 1154, 1127, 1123, 1069, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.45; H, 6.23;
 N, 2.79. Found: C, 69.09; H, 6.28; N, 2.80.

実施例 113

10 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド

1) 2,3-ジヒドロキシ安息香酸メチル

2,3-ジヒドロキシ安息香酸 5.029 g (32.63ミリモル) を 10% 塩
 15 化水素のメタノール溶液 80 ml 中で 3 日間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を冷ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

褐色結晶 収量 4.439 g 収率 81%

20 mp 77-78°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.96 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.80 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.7 Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 8.1 Hz), 10.89 (1H, s); IR (KBr) 3465, 3100 2850, 1674, 1468, 1437, 1321, 1269, 1194, 1152, 1076, 1009, 837, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 56.93; H, 4.94.

25 2) 3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸メチル

2,3-ジヒドロキシ安息香酸メチル 1.870 g (11.12ミリモル)、1,3-ジブロモプロパン 2.25 g (11.1ミリモル)、炭酸カリウム 6.15 g (44.5ミリモル) を N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml 中で 60°C にて一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水

硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1－3／1）、目的物を得た。

無色液体 収量1.711g 収率74%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.18-2.29 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.25 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 8.0 Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 7.8 Hz); IR (neat) 2953, 1732, 1478, 1454, 1296, 1262, 1225, 1138, 1080, 1044 cm^{-1}

3) 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸

- 10 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸メチル 1.615g (7.757ミリモル) のメタノール20ml－テトラヒドロフラン10ml 1溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液15.5ml (15.5ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減
15 圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.376g 収率91%

- mp 68-70°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.29-2.40 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.52 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.2 Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3171, 1725, 1478, 1348, 1264, 1022, 752 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 61.85; H, 5.19. Found: C, 61.77; H, 5.49.

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド

- 25 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.262g (0.836ミリモル)、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸0.16g (0.84ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.13g (0.84ミリモル) をアセトニトリル10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチ

ルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.84 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.361 g 収率 88%

mp 155-156°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.05-2.16 (2H, m), 2.93-2.97 (2H, m), 3.69-3.86 (2H, m), 4.09-4.20 (3H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 5.10 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.98-7.15 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.38-7.52 (4H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 7.8 Hz), 7.92 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3279, 1636, 1541, 1512, 1325, 1264, 1231, 1169, 1121, 1069, 1044, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 63.80; H, 4.74; N, 2.86. Found: C, 63.63; H, 4.72; N, 2.80.

実施例 114

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸ベンジル (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.159 g (0.508 ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 85 mg (1.02 ミリモル) をテトラヒドロフラン 10 ml 中で攪拌しながらクロロ炭酸ベンジル 0.09 ml (0.61 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.190 g 収率 84%

mp 151-152°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.68-2.91 (3H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 4.81 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz), 4.94 (1H, br s), 5.00 (2H, s), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.17-7.40 (9H, m), 7.48 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3337, 1694, 1539, 1327, 1163, 1121, 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 63.80; H, 4.74; N, 2.86. Found: C, 63.63; H, 4.72; N, 2.80.

64.43; H, 4.73; N, 3.13. Found: C, 64.46; H, 4.77; N, 2.94.

実施例 115

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸エチル

- 5 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.401 g (1.280ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 0.22 g (2.56ミリモル) をテトラヒドロフラン 10 ml-水 2 ml 中で攪拌しながらクロロ炭酸エチル 0.15 ml (1.54ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.413 g 収率 84%

- mp 143-144°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.67-2.95 (3H, m), 3.93-4.20 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.95 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3318, 1690, 1547, 1329, 1163, 1117, 1069, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉F₄NO₃: C, 59.22; H, 4.97; N, 3.63. Found: C, 59.28; H, 5.10; N, 3.63.

20 実施例 116

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸ネオペンチル

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.171 g (0.546ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 92 mg (1.09ミリモル) をテトラヒドロフラン 10 ml 中で攪拌しながらクロロ炭酸ネオペンチル 0.10 ml (0.65ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.168 g 収率 72%

mp 112–113°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.82 (9H, s), 2.66–2.92 (3H, m), 3.67 (2H, br s), 4.14 (1H, br s), 4.72 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 4.95 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3326, 2967, 1690, 1545, 1327, 1127, 1069, 833 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₅F₄NO₃: C, 61.82; H, 5.90; N, 3.28. Found: C, 61.47; H, 5.85; N, 3.04.

実施例 117

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-
10 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンスルホンアミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43
15 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 1-ナフタレンスルホンクロリド (107 mg, 0.47 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (109 mg, 5
20 0%) を得た。

mp 176–177°C

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1508, 1325, 1223, 1161, 1129.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₁F₄NO₃S: C, 62.02; H, 4.20; N, 2.78

Found: C, 61.73; H, 4.20; N, 2.74.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40–2.62 (2H, m), 2.95 (1H, br s), 3.56–3.70 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.90–7.04 (2H, m), 7.20–7.40 (3H, m), 7.40–7.56 (2H, m), 7.70–7.84 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.20–8.30 (1H, m).

実施例 118

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -N'- (1-ナフタレニル)
 ウレア

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(ト
 5 リフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150mg, 0.43
 ミリモル) のアセトニトリル (10ml) 溶液にトリエチルアミン (0.089ml,
 0.64ミリモル) および1-ナフチルイソシアネート (0.062ml, 0.
 43ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈し、
 酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を1N塩酸、1N水酸化ナトリウ
 10 ム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
 残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (135mg, 6
 5%) を得た。

mp 222-223°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1661, 1638, 1557, 1510.

15 Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67.21; H, 4.60; N, 5.81

Found: C, 67.02; H, 4.47; N, 5.78.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 14.4, 10.0$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 14.4,$
 3.6 Hz), 4.20-4.40 (3H, m), 4.91 (1H, br s), 6.36 (1H, s), 6.92-7.10 (5H,
 m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.40-7.58 (2H, m), 7.74-7.94 (3H, m).

20 実施例 119

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -N'- (4-(トリフルオロ
 メチル) フェニル) ウレア

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(ト
 25 リフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150mg, 0.43
 ミリモル) のアセトニトリル (10ml) 溶液にトリエチルアミン (0.089ml,
 0.64ミリモル) および4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.
 061ml, 0.43ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50
 ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を1N塩酸、1

N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (139 mg, 65%) を得た。

mp 160-161°C

5 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1659, 1605, 1557, 1508.

Anal. Calcd for C₂₄H₁₉F₇N₂O₂: C, 57.60; H, 3.83; N, 5.60

Found: C, 57.61; H, 3.59; N, 5.65.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.60-2.92 (2H, m), 3.50 (1H, br s), 4.22-4.50 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.01 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.00-7.18 (2H, m), 7.18-7.60

10 (10H, m).

実施例 120

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N-(1-ナフタレニルメチル)アセトアミド

15 1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1 g, 2.95 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (142 mg, 3.54 ミリモル) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に1-ナフチルメチルクロリド (480 ml, 3.25 ミリモル) を加え、1時間

20 攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-ナフタレニルメチル)-4-

25 ((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.23 g, 87%) を得た。

mp 136-137°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1748, 1609.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₄NO₂: C, 70.14; H, 4.41; N, 2.92

Found: C, 70.15; H, 4.23; N, 2.78.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (1H, dd, $J = 14.4, 8.0$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 14.4, 5.2$ Hz), 3.70–3.84 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.48 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.76–7.10 (5H, m), 7.14–7.56 (5H, m), 7.70–8.00 (3H, m).

2) (4RS, 5SR)–5–(4-フルオロフェニル)–3–(1-ナフタレニルメチル)–4–((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)–1, 3-オキサゾリジン–2-オン (100mg, 0.21ミリモル) のエタノール (2ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (130ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル–ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)–1–(4-フルオロフェニル)–2–((1-ナフタレニルメチル)アミノ)–3–(4-(トリフルオロメチル)フェニル)–1-プロパノール (29.6mg, 31%) を得た。

mp 94–95°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1510, 1325.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}$: C, 71.51; H, 5.11; N, 3.09

Found: C, 71.40; H, 5.07; N, 2.98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.02–3.14 (1H, m), 3.71 (1H, br s), 4.03 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00–7.16 (2H, m), 7.20–7.58 (9H, m), 7.70–7.88 (2H, m).

3) (1RS, 2SR)–1–(4-フルオロフェニル)–2–((1-ナフタレニルメチル)アミノ)–3–(4-(トリフルオロメチル)フェニル)–1-プロパノール (100mg, 0.22ミリモル) の酢酸エチル (5ml) 溶液にアセチルクロリド (225ml, 3.3ミリモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製し表題化合物（４５ｍｇ，４１％）を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1622, 1508, 1456.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.32-3.76 (3H, m), 4.76 (1H, s), 4.82 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.50-6.64 (2H, m), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.82-8.00 (2H, m).

実施例 121

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5g, 14.7ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (710mg, 17.7ミリモル) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (5ml, 80ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液を水 (300ml) で希釈し、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.76g, 91%) を得た。

mp 77-78°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1759, 1609, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 61.19; H, 4.28; N, 3.96

Found: C, 61.25; H, 4.21; N, 3.96.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz), 2.77 (1H, dd, 14.2, 7.2 Hz), 4.30 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94-7.08 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

2) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.

- 5 6 g, 12.9ミリモル)のエタノール(20ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(8.07ml)を加え、3時間加熱還流した。反応液を水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(3.34mg, 79%)を得た。

mp 79-80°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1605, 1510.

- 10 Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$: C, 62.38; H, 5.23; N, 4.28

Found: C, 62.38; H, 5.11; N, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.00-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 15 3) (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(150mg, 0.46ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に1-ナフトイルクロリド(76ml, 0.50ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で6時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(166mg, 75%)を得た。

mp 196-197°C

- 25 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1510, 1325.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.76; H, 4.89; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.02-3.30 (1H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 6.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.24-6.36 (1H, m), 7.00-7.50 (6H, m), 7.58-7.80

(9H, m).

実施例 122

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 6.70 g (32.2ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 5.73 g (32.2ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 10 mg の四塩化炭素 30 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 6.153 g (29.27ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 1.17 g (29.3ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 7.539 g 収率 62%

mp 53-54°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.99 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 1728, 1682, 1597, 1325, 1275, 1236, 1205, 1157, 1134, 1100, 847 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₁₇F₅O₄: C, 57.70;

H, 4.12. Found: C, 57.71; H, 4.15.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛4.70g (34.5ミリモル)をジエチルエーテル80ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.61g (68.9ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル7.176g (17.24ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

15 無色液体 収量7.295g 収率100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 6.95-7.10 (5H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3463, 1725, 1510, 1302, 1279, 1227, 1198, 1159, 20 1123, 839 cm⁻¹

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル7.252g (17.33ミリモル)のメタノール30ml-テトラヒドロフラン30ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液34.7ml (34.7ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 5.795 g 収率 86%

mp 116-117°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.92-3.08 (3H, m), 5.06 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 6.94-7.09 (5H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3370-2850, 1713, 1229, 1206, 1186, 1115, 841 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₅O₄: C, 55.39; H, 3.87. Found: C, 55.51; H, 3.68.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 4.544 g (11.64ミリモル) のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 2.43 ml (17.5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3.52 g (12.8ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル= 3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4.241 g 収率 94%

mp 135-136°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.20-2.36 (2H, m), 4.26 (1H, dt, J = 5.5 Hz, 8.6 Hz), 4.97 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.31-7.39 (3H, m); IR (KBr) 3241, 1740, 1514, 1236, 1223, 1196, 1144, 1127, 851 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄F₅NO₃: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62. Found: C, 55.96; H, 3.77; N, 3.38.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 4.069 g (10.51ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.68 g (42.0ミリモル) をエタノール 30 ml - 水 2 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減

圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.961 g 収率 78%

mp 87-88°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.38 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.8 Hz),
 5 2.81 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 14.0 Hz), 3.27 (1H, ddd, J = 3.4 Hz, 4.9 Hz, 10.4 Hz), 4.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.00-7.13 (5H, m), 7.30-7.40 (3H, m); IR (KBr) 3368, 3250-2720, 1508, 1211, 1199, 1127, 1101, 1044 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₆F₅NO₂: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88. Found: C, 56.43; H, 4.50; N, 3.58.

10 6) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g (0.479ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 90 mg (0.48ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 73 mg (0.48ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 92 mg (0.48ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.216 g 収率 85%

mp 176-177°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.93-2.05 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.60-4.73 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.5 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.2 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.94-7.17 (8H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4

Hz); IR (KBr) 3270, 1640, 1510, 1227, 1198, 1127 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.39; H, 4.84; N, 2.63.

実施例 1 2 3

N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル

8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル (Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 5. 029 g (32.63ミリモル) を10%塩化水素のメタノール溶液80ml中で一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量0.239g 収率17%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.23-2.34 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 6.22 (1H, td, $J = 4.8$ Hz, 9.7 Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.33 (1H, td, $J = 1.6$ Hz, 10.2 Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.7 Hz); IR (neat) 1721, 1264, 1142, 781 cm^{-1} .

2) 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸

5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル0.276g (1.466ミリモル)のメタノール30ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液8.80ml (8.80ミリモル)を加え、70℃で8時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.158g 収率62%

mp 119-120℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.25-2.36 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.27 (1H, td, $J = 4.8$ Hz, 9.7 Hz), 7.19 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.49 (1H, td, $J = 1.6$ Hz, 10.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J

= 1.3 Hz, 7.9 Hz), 11.60 (1H, br s);

3) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

- 5 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.203 g (0.562ミリモル)、5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸 98 mg (0.56ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 86 mg (0.56ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.56ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗淨、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 15 白色結晶 収量 0.242 g 収率 83%

mp 165-166°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.18-2.28 (2H, m), 2.70-2.85 (3H, m), 3.01 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.3 Hz), 3.57 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.59-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.00 (1H, td, J = 9.3 Hz, 9.4 Hz), 6.34 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.85 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.99-7.14 (7H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3266, 1640, 1514, 1209, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₄F₅NO₃: C, 64.99; H, 4.67; N, 2.71. Found: C, 65.05; H, 4.66; N, 2.75.

実施例 124

- 25 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.259 g (0.

717ミリモル)、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
 テン-1-カルボン酸0.14g (0.72ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリ
 アゾール水和物0.11g (0.72ミリモル) をアセトニトリル10ml 中で攪
 拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩
 5 0.14g (0.72ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチ
 ルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シ
 リカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエー
 テル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.339g 収率89%

10 mp 194-195°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.41-1.63 (4H, m), 1.71-1.80 (2H,
 m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 14.5 Hz), 2.73-2.79 (2H,
 m), 3.03 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.4 Hz), 3.52 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.63-4.76
 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.89 (1H, tt,
 J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.4 Hz), 6.93-7.14 (6H, m),
 15 7.26-7.35 (2H, m), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3270, 2926,
 1638, 1530, 1514, 1227, 1211, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₈F₅NO₃: C, 65.28;
 H, 5.29; N, 2.63. Found: C, 65.23; H, 5.58; N, 2.64.

実施例125

4-フルオロ-N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキ
 20 シ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフ
 タレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1,
 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール0.165g (0.
 457ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸87mg (0.46ミリモル)、
 25 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物70mg (0.46ミリモル) をアセト
 ニトリル10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)
 カルボジイミド・塩酸塩87mg (0.46ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌し
 た。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物

をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.198 g 収率 81%

mp 186-187°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.1 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.4 Hz), 4.69-4.84 (1H, m), 5.00-5.06
5 (2H, m), 5.93 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.98-7.57 (13H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.4 Hz); IR (KBr) 3272, 1640, 1624, 1601, 1535, 1512, 1229, 1198, 1127, 835, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₆NO₃: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 63.05; H, 4.17; N, 2.49.

実施例 126

- 10 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボキサミド
1) 7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5 (6H)-オン

- 15 6-フェニルヘキサン酸 26.16 g (136.1ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド 0.1 ml のテトラヒドロフラン 130 ml 溶液に室温で塩化オキザリル 17.8 ml (204ミリモル) を滴下した後、そのまま 0.5 時間攪拌した。
反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。

- 塩化アルミニウム 36.3 g (272ミリモル) の塩化メチレン 250 ml 懸濁液を攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン 1.2 l 溶液を 3 日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応をクエンチした。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/
25 1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 16.91 g 収率 71%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.47-1.59 (2H, m), 1.75-1.91 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.16-7.44 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (neat) 2930, 1667, 1445, 1260, 752 cm⁻¹

2) 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール

7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5 (6H) -オン
16.91 g (97.05ミリモル) のメタノール100ml溶液に、氷冷下、水
5 素化ほう素ナトリウム3.67 g (97.1ミリモル) を少しずつ加えた後、室温
で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、室温で0.5時間攪拌した。生じた沈殿
を集め水で洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量16.57 g 収率97%

mp 79-80°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz). δ 0.87-1.06 (1H, m), 1.30-1.66 (5H, m),
10 1.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 2.69-2.86
(2H, m), 5.12-5.21 (1H, m), 7.08-7.30 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J = 1.4Hz, 7.4
Hz); IR (KBr) 3293, 2917, 1451, 1028, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O·0.1H₂O:
C, 80.95; H, 9.17. Found: C, 80.93; H, 9.14.

3) 4-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ
15 [a] シクロオクテン-5-オール

5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール
16.34 g (92.70ミリモル) とN, N, N', N'-テトラメチルエチ
レンジアミン30.8 g (204ミリモル) のヘキサン200ml溶液に、氷冷下
で1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液127ml (204ミリモル) を滴
20 下した後、35°Cで一晩攪拌した。反応混合物を-78°Cに冷却した後、砕いたド
ライアイス40 gを加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、
濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1) に通し、6, 7, 8, 9, 10,
25 10a-ヘキサヒドロ-2H-シクロオクタ [c d] [2] ベンゾフラン-2-オンの
粗生成物 (15.85 g) を黄色液体として得た。

水素化リチウムアルミニウム2.97 g (78.4ミリモル) のテトラヒドロフ
ラン150ml懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン100ml
溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水3ml、15%水

酸化ナトリウム水溶液 3 ml、水 8 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝ 6
5 / 1－酢酸エチル）、ジイソプロピルエーテルより結晶化して目的物を得た。

白色結晶 収量 11.74 g 収率 61%

mp 137-138°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.66-0.85 (1H, m), 1.24-1.44 (2H, m), 1.55-1.79 (2H, m), 1.93-2.11 (3H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.94 (1H, s), 3.46 (1H, br s), 4.46 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 11.2 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 2.9
10 Hz, 11.7 Hz), 5.44 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.06-7.23 (3H, m); IR (KBr) 3220, 2922, 1449, 1053, 1009, 754 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₈O₂: C, 75.69; H, 8.80. Found: C, 75.72; H, 8.99.

4) 4-[[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール

15 4-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール 11.51 g (55.80ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.5 g、トリエチルアミン 9.33 ml (67.0ミリモル) のテトラヒドロフラン 70 ml 溶液に、室温で tert-ブチルジメチルクロロシラン 9.25 g (61.4ミリモル) を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水
20 に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝ 15 / 1－9 / 1）、目的物を得た。

無色液体 収量 17.90 g 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.08 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.23-1.57
25 (2H, m), 1.60-1.77 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.93 (1H, br d, J = 4.8 Hz), 4.79 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.04 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.4 Hz); IR (neat) 3412, 2928, 2855, 1472, 1462, 1254, 1073, 835, 779 cm⁻¹

5) tert-ブチル (5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン

4-[[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] メチル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール 17.90 g (55.84ミリモル)、トリエチルアミン 15.6 ml (112ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.68 g (5.58ミリモル) のアセトニトリル 100 ml 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 9.59 g (83.8ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム 3.55 g (83.8ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド 80 ml にとかし
1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 16.7 ml (112ミリモル) を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 10.94 g 収率 65%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.37-1.49 (2H, m), 1.67 (2H, br s), 1.99-2.07 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.67 (2H, s), 5.95 (1H, td, J = 6.7 Hz, 11.5 Hz), 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz); IR (neat) 2928, 2855, 1472, 1464, 1254, 1111, 1078, 837, 777 cm⁻¹

6) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメタノール

tert-ブチル (5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン 10.94 g (36.16ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に室温で1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 43.4 ml (43.4ミリモル) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1－3／1）、目的物を得た。

無色液体 収量5.499 g 収率81%

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.74 (3H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.03 (1H, td, $J = 6.7$ Hz, 11.7 Hz), 6.50 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.14-7.28 (3H, m); IR (neat) 3324, 2926, 2853, 1449, 1065, 1007, 766 cm^{-1}

7) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボン酸
10 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメタノール
5.419 g (28.78ミリモル) のアセトン100ml溶液に、氷冷下、無水クロム酸7.20 g (72.0ミリモル) と濃硫酸6mlを水20mlに溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で0.5時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール20mlを加え、そのまま0.5時間攪拌した。反
15 応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル－ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量2.413 g 収率42%

mp 164-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.46 (2H, br s), 1.72 (2H, br s),
20 2.03 (2H, br s), 2.81 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 5.98 (1H, td, $J = 7.2$ Hz, 11.6 Hz), 6.85 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.8 Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.8 Hz); IR (KBr) 3080-2520, 1690, 1451, 1408, 1275, 924, 770 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.38; H, 7.06.

25 8) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.274 g (0.

758ミリモル)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボン酸0.15g (0.76ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.12g (0.76ミリモル) をアセトニトリル10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩0.15g (0.76ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.365g 収率86%

mp 189-190°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.34-1.49 (2H, m), 1.53-1.73 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.91 (1H, br s), 4.58-4.71 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.80 (1H, td, $J = 6.8$ Hz, 11.8 Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 6.01 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.10 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 7.00-7.13 (5H, m), 7.17-7.32 (4H, m), 7.41 (2H, dd, $J = 5.5$ Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3272, 2928, 1640, 1535, 1514, 1225, 1198, 1128, 777 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 65.96; H, 5.13; N, 2.55.

実施例127

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 6-メチル-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-6-カルボン酸メチル

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン24.99g (156.0ミリモル) と炭酸ジメチル42.2g (468ミリモル) のテトラヒドロフラン150ml 溶液に室温で60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物12.5g (312ミリモル) を加えた後、1時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、1N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-6-カルボン酸メチルを黄色液体として得た。

- 5 上で得た液体のテトラヒドロフラン250ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物6.86g(172ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。混合物にヨウ化メチル33.2g(234ミリモル)を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量35.13g 収率97%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.49 (3H, s), 1.69-2.08 (3H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.62 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.23-7.46 (3H, m); IR (neat) 2949, 1740, 1686, 1451, 1262, 1236, 1215, 963 cm⁻¹

2) 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン

- 6-メチル-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-6-カルボン酸メチル35.13g(151.2ミリモル)と濃塩酸50mlの酢酸100ml溶液を110℃で一晩攪拌した。反応液を濃縮した後水に希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量25.36g 収率96%

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.22 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.51-2.15 (4H, m), 2.85-3.10 (3H, m), 7.19-7.42 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 7.5 Hz); IR (neat) 2932, 1686, 1597, 1448, 1223, 737 cm⁻¹

3) 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン 24.93 g (143.1ミリモル) のメタノール 150 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 5.41 g (143ミリモル) を少しずつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 25.60 g 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.85 (1.5H, d, J = 7.0 Hz), 0.90 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.52-2.18 (6H, m), 2.59-2.73 (1H, m), 2.92-3.10 (1H, m), 4.61 (0.5H, dd, J = 2.2 Hz, 6.8 Hz), 4.89 (0.5H, s), 7.05-7.23 (3H, m), 7.28-7.35 (1H, m); IR (neat) 3382, 2924, 1454, 1034, 747 cm⁻¹

4) 4-[[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 25.17 g (142.8ミリモル) と N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 47.4 g (314ミリモル) のヘキサン 250 ml 溶液に、氷冷下で 1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 196 ml (314ミリモル) を滴下した後、35℃で一晩攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、砕いたドライアイス 30 g を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)に通し、9-メチル-7, 8, 9, 9a-テトラヒドロシクロペンタ [c d] [2] ベンゾフラン-2 (6H) -オンの粗生成物 (9.06 g) を黄色液体として得た。

水素化リチウムアルミニウム 1.70 g (44.8ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 1.5 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml、水 4 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチ

ウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1－1／2）に通し、4-（ヒドロキシメチル）-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラ
 5 ヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール（8.762g）を無色液体として得た。

上で得た液体、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.2g、トリエチルアミン7.49ml（53.7ミリモル）のテトラヒドロフラン100ml溶液に、室温でtert-ブチルジメチルクロロシラン7.42g（49.2ミリモル）を加え、
 10 そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝15／1－6／1）、目的物を得た。

無色液体 収量14.43g 収率32%

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.08-0.13 (6H, m), 0.91-1.16 (12H, m), 1.39-2.11 (5H, m), 2.54-2.70 (2H, m), 3.18-3.33 (1H, m), 4.57-5.11 (3H, m), 7.04-7.14 (3H, m); IR (neat) 3416, 2955, 2928, 2857, 1472, 1462, 1256, 1070, 837, 775
 cm⁻¹

5) tert-ブチル（8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘ
 20 プテン-1-イルメトキシ）ジメチルシラン

4-[[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ]メチル]-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール14.43g（45.02ミリモル）、トリエチルアミン7.53ml（54.0ミリモル）、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.55g（4.50ミリモル）のアセ
 25 トニトリル50ml溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド5.67g（49.5ミリモル）のアセトニトリル10ml溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム2.86g（67.5ミリモル）を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド50mlに

溶かし、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 13. 5 ml (90. 0 ミリモル) を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=50/1)、目的物を得た。

無色液体 収量5. 608 g 収率41%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.92-2.17 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.70 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.04-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2928, 2857, 1254, 1109, 1078, 835, 775 cm⁻¹

6) 8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール

tert-ブチル (8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン 5. 594 g (18. 49 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に室温で1. 0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 22. 2 ml (22. 2 ミリモル) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量3. 000 g 収率86%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.59 (1H, t, J = 6.0 Hz), 1.99-2.19 (4H, m), 2.01 (3H, d, J = 1.6 Hz), 2.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.69 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.11-7.24 (3H, m); IR (neat) 3333, 2928, 1454, 1019, 791 cm⁻¹

7) 8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール 2. 939 g (15. 61 ミリモル) のアセトン 50 ml 溶液に、氷冷下、無

水クロム酸 3.90 g (39.0ミリモル) と濃硫酸 3 ml を水 10 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 10 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルーヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.086 g 収率 34%

mp 139-140°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.96-2.21 (4H, m), 2.05 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.191 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 1.3$ Hz, 7.9 Hz); IR (KBr) 3055-2530, 1682, 1449, 1310, 1298, 1277, 1262 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.25; H, 7.00.

8) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.272 g (0.753ミリモル)、8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.15 g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.75ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.75ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.365 g 収率 89%

mp 149-150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.86 (3H, s), 1.96-2.14 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 14.5 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.6$ Hz, 14.4 Hz), 3.93 (1H, br s), 4.57-4.70 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.87

(1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 52.9 Hz), 5.89 (1H, s), 6.14 (1H, s), 6.99–7.33 (9H, m), 7.42 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3266, 2938, 1638, 1512, 1198, 1128 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 66.02; H, 5.28; N, 2.57.

5 実施例 128

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.221 g (0.612 ミリモル)、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸 0.12 g (0.61 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 94 mg (0.61 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g (0.61 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.261 g 収率 79%

mp 147–148°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.04–2.17 (2H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 14.7 Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz, 15.0 Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.05–4.22 (2H, m), 4.27 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.58–4.70 (1H, m), 5.09 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 5.86 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.97–7.13 (7H, m), 7.26 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.42 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 7.5 Hz), 7.94 (1H, br d, $J = 7.0$ Hz); IR (KBr) 3283, 1636, 1547, 1512, 1304, 1264, 1229, 1204, 1125, 1044 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{NO}_5$: C, 60.34; H, 4.50; N, 2.61. Found: C, 60.43; H, 4.46; N, 2.82.

実施例 129

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] カルバミン酸エチル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 1.604 g (4.439ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 0.75 g (8.88ミリモル) をテトラヒドロフラン 30 ml 中で攪拌しながらクロロ炭酸エチル 0.47 ml (4.88ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.696 g 収率 88%

mp 113-114°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 14.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.6 Hz), 3.01 (1H, br s), 3.95-4.17 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.93 (1H, s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.95-7.14 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3333, 1686, 1541, 1231, 1206, 1132 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₂₀F₅NO₄: C, 55.43; H, 4.65; N, 3.23. Found: C, 55.65; H, 4.41; N, 3.15.

実施例 130

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 2.085 g (5.771ミリモル) と二炭酸ジ-tert-ブチル 1.51 g (6.92ミリモル) をテトラヒドロフラン 50 ml 中で、室温にて1時間攪拌した。反応液溶媒を減圧留去し、得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.555 g 収率 96%

mp 145-146°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.35 (9H, s), 2.63-2.85 (2H, m), 3.25

(1H, br s), 4.00–4.12 (1H, m), 4.56 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz), 4.92 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 6.97–7.11 (5H, m), 7.27 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3357, 1682, 1532, 1211, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_4$: C, 57.27; H, 5.24; N, 3.04. Found: C, 57.29; H, 5.20; N, 2.96.

実施例 131

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 6.73 g (32.3ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 5.75 g (32.3ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.2 g の四塩化炭素 30 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 6.177 g (29.39ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 1.18 g (29.4ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1–9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 8.228 g 収率 67%

mp 67–68°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.32 (2H,

d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 7.08–7.26 (6H, m), 7.98 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 1725, 1676, 1599, 1512, 1304, 1281, 1242, 1215, 1202, 1186, 1155, 1115, 1098, 843 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 57.70; H, 4.12. Found:

5 C, 57.70; H, 4.22.

2) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 5.15 g (37.8ミリモル) をジエチルエーテル 80 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.86 g (75.6ミリモル) を室温に加え、
 10 そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル) -3-オキソ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル 7.865 g (18.89ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。反応液に希塩酸を少
 15 しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 7.687 g 収率 97%

20 ^1H -NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.88–3.03 (4H, m), 3.88 (2H, dq, $J = 1.7$ Hz, 7.1 Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (4H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 3468, 1725, 1508, 1306, 1277, 1190, 1159, 1123, 837 cm^{-1}

25 3) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸

(2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル 7.556 g (18.06ミリモル) のメタノール 30 ml -テトラヒドロフラン 30 ml 溶

液に1N水酸化ナトリウム水溶液36.1ml(36.1ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色結晶 収量6.260g 収率89%

mp 128-129°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.91-3.07 (3H, m), 5.05 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.07 (4H, s), 7.35 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3630, 3200-2480, 1698, 1512, 1283, 1233, 1190, 1128, 1100, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₆O₄: C, 55.39; H, 3.87.

10 Found: C, 55.42; H, 3.71.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸5.072g (1

15 2.99ミリモル)のテトラヒドロフラン40ml溶液にトリエチルアミン2.72ml(19.5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド3.93g(14.3ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量4.673g 収率93%

mp 154-155°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.18-2.35 (2H, m); 4.24 (1H, dt, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz), 5.05 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3258,

25 1736, 1510, 1231, 1213, 1192, 1128, 1105 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄F₆NO₃: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62. Found: C, 55.89; H, 3.63; N, 3.44.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(1, 1, 2, 2-

テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 4. 485 g (11.58ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.85 g (46.3ミリモル) をエタノール 30 ml - 水 2 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3.447 g 収率 82%

mp 78-79°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.36 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 13.7 Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.26 (1H, ddd, $J = 3.5$ Hz, 4.9 Hz, 10.2 Hz), 4.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 53.1 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (4H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3360, 2740, 1508, 1275, 1231, 1215, 1192, 1119, 1096, 1040, 856 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88. Found: C, 56.52; H, 4.41; N, 3.66.

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.163 g (0.451ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 86 mg (0.45ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 69 mg (0.45ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 86 mg (0.45ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.212 g 収率 88%

mp 192-193°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.87 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz,

14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 13.8 Hz), 4.68–4.82 (1H, m), 5.01–5.08 (2H, m), 5.94 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.99–7.12 (6H, m), 7.19–7.26 (3H, m), 7.41–7.58 (4H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3285, 1644, 1628, 1601, 1535, 1508, 1314, 1264, 1233, 1200, 1127, 1113, 1094, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.98; H, 3.86; N, 2.60.

実施例 132

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 4.530 g (21.55ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.86 g (21.6ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルブロミド 5.50 g (21.6ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1–9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 6.824 g 収率 82%

mp 56–57°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.34 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.03–7.16 (5H, m), 7.28 (1H, dt, $J = 0.7$ Hz, 7.7 Hz), 7.98 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 1717, 1686, 1599, 1271, 1258, 1236, 1217, 1177, 1152 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_4$: C, 59.38; H, 4.20. Found: C, 59.33; H, 4.38.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 4.65 g (34.1 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.58 g (68.3 ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フル
 5 オロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピ
 オン酸エチル 6.559 g (17.07 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶
 液を室温に加え、そのまま 2 時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰
 の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無
 水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲル
 10 カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、
 目的物を得た。

無色液体 収量 6.574 g 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.89 (1H, d, J = 2.8 Hz),
 2.91-3.07 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.95-7.11
 15 (5H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR
 (neat) 3445, 1728, 1715, 1512, 1260, 1219, 1161, 839 cm⁻¹

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(
 (トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(ト
 20 リフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 6.391 g (16.54 ミ
 リモル) のメタノール 30 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナ
 トリウム水溶液 33.1 ml (33.1 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。
 反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回
 抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留
 25 物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 5.055 g 収率 85%

mp 108-110°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.90-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, s),
 6.95-7.11 (5H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8
 Hz); IR (KBr) 3343, 3020-2550, 1694, 1516, 1283, 1258, 1238, 1225, 1165,

837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_4$: C, 56.99; H, 3.94. Found: C, 56.98; H, 3.85.

4) (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

5 (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸 4.649 g (12.98ミリモル) のテトラヒドロフラン50ml溶液にトリエチルアミン2.71ml (19.5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド3.93 g (14.3ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量4.330 g 収率94%

mp 145-146°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.21-2.37 (2H, m), 4.26 (1H, dt, $J = 6.1 \text{ Hz}, 8.3 \text{ Hz}$), 5.11 (1H, br s), 5.80 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.09-7.19 (3H, m), 7.28-7.39 (3H, m); IR (KBr) 3248, 1736, 1516, 1256, 1227, 1163 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 57.47; H, 3.69; N, 3.94. Found: C, 57.54; H, 3.73; N, 4.01

5) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパン-1-オール

20 (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 4.071 g (11.46ミリモル) と水酸化ナトリウム1.83 g (45.8ミリモル) をエタノール30ml-水2ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量3.722 g 収率99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.38 (1H, dd, $J = 10.3 \text{ Hz}, 13.9 \text{ Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J = 3.3 \text{ Hz}, 13.9 \text{ Hz}$), 3.27 (1H, ddd, 3.4 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.65 (1H,

d, $J = 5.0$ Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.27-7.42 (3H, m); IR (neat) 2260-2860, 1508, 1260, 1217, 1159 cm^{-1}

- 6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-
5 1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.247 g (0.750ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.14 g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.75ミリモル) をアセトニトリル 1
10 0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.75ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 15 白色結晶 収量 0.262 g 収率 70%

mp 189-190°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.90 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.3 Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 14.1 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.00 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.99-7.34 (8H, m), 7.39-7.57 (5H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); IR (KBr) 3268, 1642,
20 1624, 1601, 1537, 1512, 1269, 1227, 1173, 835, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 64.67; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.58; H, 4.05; N, 2.59.

実施例 133

- N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]
25 シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.239 g (0.726ミリモル)、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.73ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g

(0.73ミリモル) をアセトニトリル10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩0.14g (0.73ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.274g 収率76%

mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78-2.96 (2H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.98 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.88 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.9 Hz), 6.18 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 7.3 Hz), 7.01-7.16 (7H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3268, 1640, 1539, 1512, 1269, 1221, 1153 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₄NO₃: C, 67.33; H, 5.04; N, 2.80. Found: C, 67.22; H, 4.98; N, 2.78.

実施例134

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル4.140g (19.70ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン50ml 溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.79g (19.7ミリモル) を加え、そのまま0.5時間攪拌した。4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルブロミド5.02g (19.7ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン10ml 溶液を室温に加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサ

ンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 5.869 g 収率 78%

mp 53.5–54.5°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.10
5 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
7.98 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 1732, 1682, 1597, 1507, 1325,
1273, 1236, 1152, 1101, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_4$: C, 59.38; H, 4.20.
Found: C, 59.38; H, 4.27.

2) (2RS, 3RS) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- [4-
10 (トリフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.98 g (29.2ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.21 g (58.4ミリモル) を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フル
15 オロフェニル) - 3-オキソ-2- [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル 5.610 g (14.60ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲル
20 カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 5.601 g 収率 99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.93–3.03 (3H, m), 3.88 (2H, dq, $J = 1.5$ Hz, 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$
25 Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (4H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz); IR (neat) 3445, 1728, 1715, 1510, 1264, 1225, 1161, 839 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸

(2RS, 3RS) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- [4-(ト

リフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル 5.440 g (14.08 ミリモル) のメタノール 30 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 28.2 ml (28.2 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4.071 g 収率 80%

mp 111-112°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.90-3.10 (3H, m), 5.05-5.08 (1H, m), 7.05 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.08 (4H, s), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3343, 3100-2550, 1692, 1514, 1285, 1208, 1163, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₄O₄: C, 56.99; H, 3.94. Found: C, 56.97; H, 4.05.

4) (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸 3.637 g (10.15 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.12 ml (15.2 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3.07 g (11.2 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3.340 g 収率 93%

mp 163-164°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.19-2.35 (2H, m), 4.17-4.29 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.02-7.17 (6H, m), 7.36 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 3243, 1736, 1510, 1275, 1236, 1150 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄NO₃: C, 57.47; H, 3.69; N, 3.94. Found: C, 57.48; H, 3.58; N, 4.04.

5) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパン-1-オール

(4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-[4-(トリフルオロメト

キシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 3.057 g (8.604 ミリ
 モル) と水酸化ナトリウム 1.38 g (34.4 ミリモル) をエタノール 30 ml
 ー水 1.5 ml 中で、6 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2
 5 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残
 留物をシリカゲル (A P S タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサ
 ン/酢酸エチル = 3/1 - 酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより
 結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.406 g 収率 85%

mp 84-85°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.36 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.9 Hz),
 10 2.81 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 3.26 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.8 Hz, 10.3
 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.15 (4H, s), 7.37
 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3350-2750, 1508, 1277, 1217, 1194,
 1165, 1047 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₅F₄N₂: C, 58.36; H, 4.59; N, 4.25. Found:
 C, 58.43; H, 4.54; N, 4.31.

15 6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-
 ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-
 1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
 ルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.212 g (0.644 ミリモ
 20 ル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.64 ミリモル)、1-ヒドロキ
 シベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.64 ミリモル) をアセトニトリル 1
 0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ
 ミド・塩酸塩 0.12 g (0.64 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応
 液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウ
 25 ムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エ
 チル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.276 g 収率 86%

mp 230-231°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.87 (1H, dd, J = 10.8 Hz,
 14.6 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.2 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.02 (1H,

t, $J = 4.1$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.99–7.57 (13H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3281, 1644, 1537, 1512, 1269, 1227, 1217, 1175, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 64.67; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.57; H, 4.02; N, 2.61.

5 実施例 135

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.238 g (0.723 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.72 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.72 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.72 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.279 g 収率 77%

mp 202–203°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.91–2.04 (2H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.78–2.92 (2H, m), 4.62–4.72 (1H, m), 4.96–5.02 (2H, m), 5.88 (1H, td, $J = 5.3$ Hz, 11.7 Hz), 6.17 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 7.6 Hz), 7.01–7.15 (6H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3272, 1640, 1539, 1512, 1269, 1229, 1202, 1159 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 67.33; H, 5.04; N, 2.80. Found: C, 67.16; H, 4.94; N, 2.75.

実施例 136

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10 g, 47.6 ミリモル) と 3-トリフルオロメチルベンジルクロリド (8.33 g, 42.8 ミリモル)、炭酸カリウム (13.2 g, 95.1 ミリモル)、アセトニトリル (200 ml) の混合液を 60°C で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: トルエン = 1: 1 - 1: 2 - トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸エチル (10.2 g, 65%) を油状物として得た。

10 IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1736, 1690, 1599, 1331, 1161, 1127, 1074.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.38 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.35-7.60 (4H, m), 7.95-8.10 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛 (7.4 g, 54.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (4.11 g, 0.11 モル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸エチル (10 g; 27.1 ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチル (100 ml) を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20: 1 - 5: 1) で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸エチル (7.9 g, 79%) を無色油状物として得た。

25 IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1717, 1510, 1329, 1161, 1127, 1074, 839.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.90-3.12 (3H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.20-7.55 (6H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-

トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸エチル (7.9 g, 21.3ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (42.7 ml, 42.7ミリモル) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (100 ml) で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗
 5 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸 (6.20 g, 85%) を得た。

mp 116-118°C

10 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3424, 1717, 1678, 1514, 1325, 1238, 1128, 1074, 839.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$ として、

計算値: C, 59.65; H, 4.12

実測値: C, 59.55; H, 4.10.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80-2.95 (1H, m), 2.99 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.65-5.90 (1H, br), 7.12 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.60 (6H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸 (5.85 g, 17.1ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4.7
 15 8 ml, 22.2ミリモル) とトリエチルアミン (3.33 ml, 23.9ミリモル) を加えた。反応液を4時間加熱還流し、冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 10:1-5:1) で精製して、(4R
 20 S, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5.30 g, 91%) を結晶として得た。

mp 177-178°C

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$ として、

計算値: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

実測値: C, 60.20; H, 3.83; N, 4.09.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.45 (2H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.15-7.60 (6H, m).

- 5 5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (4.0 g, 11.8ミリモル)のエタノール (80 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.4 ml, 59ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩
- 10 水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルーヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (2.97 g, 80%) を得た。

mp 76-77°C

- 15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1605.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.19; H, 4.82; N, 4.36.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz), 3.20-3.38 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.00-7.16 (2H, m),
- 20 7.22-7.52 (6H, m).

- 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (282 ml, 1.87ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を
- 25 水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルーヘキサンから再結晶させて表題化合物 (582 mg, 87%) を得た。

mp 158-159°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1638, 1622, 1534.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.47; H, 4.23; N, 2.97.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.79 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.93 (1H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92-7.08 (2H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.32-7.80 (8H, m), 7.80-7.96 (2H, m).

実施例 137

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (490 mg, 70%) を得た。

mp 193-194°C

IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1642, 1626, 1601, 1514, 1329.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}F_5NO_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.70; H, 4.11; N, 2.75.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.34 (1H, s), 4.70-4.84 (1H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92-7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 138

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (288ml, 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (15ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (532mg, 87%) を得た。

mp 190-191°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1541, 1516, 1331.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 65.27; H, 5.92; N, 3.21.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.38 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.84-2.06 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 14.4, 10.2$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.30-4.50 (1H, m), 4.97 (1H, brs), 5.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02-7.18 (2H, m), 7.24-7.54 (6H, m).

20 実施例 139

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-フェニル-L-酪酸 (236mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液

を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（432mg, 65%）を得た。

mp 110-111°C

5 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1605, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.99; H, 5.63; N, 2.96.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.90 (2H, m), 1.96-2.16 (2H, m), 2.40-2.56 (2H, m),
2.68-2.96 (2H, m), 3.56 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.32-4.50 (1H, m), 4.90-5.00
10 (1H, m), 5.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00-7.50 (13H, m).

実施例 140

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((2-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

15 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (18g, 85.7ミリモル) と 2-トリフルオロメチルベンジルクロリド (15.0g, 77.1ミリモル)、炭酸カリウム (23.7g, 0.17モル)、アセトニトリル (200ml) の混合液を 60°C で 10 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水
20 硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：トルエン=1：1）で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル (22.3g, 71%) を油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1738, 1690, 1599, 1316, 1159, 1121, 1040, 851.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.53 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.45 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.90-8.03 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛 (15.4g, 0.113モル) のジエチルエーテル (200ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (9.5g, 0.226モル) を加えて室

温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル(20.8g, 56.5ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水(200ml)と
5 酢酸エチル(300ml)を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1-10:1)で精製して、(2R
S, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル(16.9g, 82%)を無色油状物として
10 得た。

IR ν_{\max}^{Neat} cm^{-1} : 1715, 1607, 1510, 1316, 1225, 1159, 1121, 1040, 839.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.98-3.30 (4H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-
15 トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル(16.7g, 45ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(45ml, 90.2ミリモル)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸(150ml)で酸性とした後、酢酸エチル(150ml \times 2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンから結晶化さ
20 せて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸(12.6g, 82%)を得た。

mp 158-159°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1694, 1514, 1319, 1227, 1115, 1042, 839.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$ として、

25 計算値: C, 59.65; H, 4.12

実測値: C, 59.56; H, 4.07.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.70-2.95 (1H, m), 2.98-3.17 (1H, m), 4.70-4.82 (1H, m), 5.70-5.85 (1H, m), 7.13 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.32-7.50 (4H, m), 7.50-7.70 (2H, m).

- 4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸 (12.3g, 35.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (10.0ml, 46.7ミリモル) とトリエチルアミン (7.0ml, 50.3ミリモル) を加え、30分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=10:1-5:1) で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (11.8g, 97%) を結晶として得た。

mp 138-140°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761, 1609, 1514, 1316, 1235, 1154, 1115, 1063, 964, 833.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$ として、

- 15 計算値: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

実測値: C, 60.18; H, 4.05; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.40 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 4.18-4.35 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.84 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10-7.60 (7H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

- 20 5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (10.95g, 32.3ミリモル) のエタノール (200ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (20ml, 160ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (200ml) で希釈し、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (7.56g, 75%) を得た。

mp 57-58°C

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}F_4NO$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.52; H, 4.78; N, 4.39.

IR $\nu_{\max}^{KBr} cm^{-1}$: 1607, 1508, 1316.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34-2.52 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.30-3.42 (1H, m),
5 4.74 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.63 (1H,
d, $J = 7.6$ Hz).

6) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-(2-(トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル)
の酢酸エチル (15ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (282ml, 1.87ミ
10 リモル) および飽和重曹水 (15ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水
(100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ
チル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (536mg, 80%) を得た。

mp 193-194°C

15 IR $\nu_{\max}^{KBr} cm^{-1}$: 1636, 1622, 1607, 1539.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.13; H, 4.37; N, 3.09.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90-3.20 (2H, m), 3.33 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.80-5.00 (1H,
m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.24-7.58
20 (8H, m), 7.60-7.78 (2H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

実施例 141

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-((2-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド

25 (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-(2-(トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) の
アセトニトリル (30ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル
ボジイミド・塩酸塩 (358mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H

- ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (548 mg, 79%) を得た。

mp 200-201°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1626, 1601, 1537.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

- 10 Found: C, 66.67; H, 4.12; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98-3.22 (3H, m), 4.80-4.98 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96-7.20 (4H, m), 7.26-7.60 (7H, m), 7.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 142

- 15 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

- ((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (288 ml, 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (434 mg, 87%) を得た。

mp 216-217°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1607, 1539.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 64.96; H, 5.92; N, 3.19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.30 (5H, m), 1.40-1.80 (5H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.80-3.02 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

5 実施例 1 4 3

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド
 ((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の
 10 アセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フェニル-n-酪酸 (236 mg, 1.44
 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・
 塩酸塩 (358 mg, 1.87ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア
 ズール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
 を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液
 15 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、酢
 酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (501 mg, 76%) を得た。
 mp. 161-162°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1537, 1514.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.96; H, 5.41; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.84 (2H, m), 1.86-2.12 (2H, m), 2.38-2.44 (2H, m),
 2.91 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.29 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 4.98-5.06
 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00-7.34 (9H, m), 7.36-7.48 (3H, m),
 25 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 1 4 4

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((4-フルオロフェ
 ニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 95.

1ミリモル)と4-フルオロベンジルブロミド(18.0g, 85.6ミリモル)、炭酸カリウム(26.3g, 0.19モル)、アセトニトリル(300ml)の混合液を60℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200, 100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:トルエン=1:1-1:5)で精製し、2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(19.0g, 63%)を油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1732, 1688, 1599, 1510, 1159, 851.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.29 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.88-7.30 (6H, m), 7.90-8.08 (2H, m).

- 2) 無水塩化亜鉛(15.4g, 0.113モル)のジエチルエーテル(200ml)溶液に、水素化ほう素ナトリウム(9.5g, 0.226モル)を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(18g, 56.5ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水(200ml)と酢酸エチル(200ml)を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-3:1)で精製して、(2RS, 3RS)-2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル(16.8g, 93%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1726, 1713, 1605, 1510, 1225, 1159, 1030, 835.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.80-3.02 (4H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.85-7.15 (6H, m), 7.30-7.50 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル(16.5g, 51.5ミリモル)のメタ

- ノール (50 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (51.5 ml, 0.103 モル) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (130 ml) で酸性とした後、酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンから結晶化させて、
- 5 (2RS, 3RS) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (4-フルオロベンジル) - 3-ヒドロキシプロピオン酸 (14.2 g, 94%) を得た。

mp 169-170°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1692, 1607, 1510, 1231, 1015, 839, 826.

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3$ として、

- 10 計算値: C, 66.75; H, 4.83

実測値: C, 66.76; H, 4.64.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.70-2.95 (2H, m), 3.05 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.60-4.80 (1H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 6.97-7.22 (6H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 11.80-12.00 (1H, br, OH).

- 15 4) (2RS, 3RS) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (4-フルオロベンジル) - 3-ヒドロキシプロピオン酸 (13.8 g, 47.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (13.2 ml, 61.4 ミリモル) とトリエチルアミン (9.2 ml, 66.1 ミリモル) を加え、30 分間攪拌した。さらに 4 時間加熱還流した後、放冷し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を 1 規塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルに通した後、減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて、(4RS, 5SR) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4 - ((4-フルオロフェニル) メチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (12.8 g, 94%) を結晶として得た。

- 25 mp 197-198°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1738, 1611, 1510, 1231, 1069, 1013, 980, 853.

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$ として、

計算値: C, 66.43; H, 4.53; N, 4.84

実測値: C, 66.39; H, 4.40; N, 4.79.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.35 (2H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.91 (1H, s), 5.79 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (4H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.30-7.43 (2H, m).

- 5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-フルオロフェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (11.87 g, 41.0ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.6 ml, 205ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (9.33 g, 86%) を得た。

mp 66-67°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1603, 1510, 1225.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$: C, 68.43; H, 5.74; N, 5.32

- 15 Found: C, 68.30; H, 5.68; N, 5.17.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (1H, dd, $J = 13.4, 10.2$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz), 3.16-3.30 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.90-7.18 (6H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

- 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (386 ml, 2.56ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (515 mg, 72%) を得た。

mp 199-200°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1605, 1539, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 74.81; H, 5.07; N, 3.36

Found: C, 74.56; H, 5.04; N, 3.27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.68-4.84 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.30 (7H, m), 7.32-7.52 (5H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.78-7.92 (2H, m).

実施例 145

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

10 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (325 mg, 1.71 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (491 mg, 2.56 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (261 mg, 1.71 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (571 mg, 77%) を得た。

20 mp 233-234°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1601, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 71.72; H, 4.63; N, 3.22

Found: C, 71.58; H, 4.56; N, 3.12.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.77 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 3.42-3.50 (1H, m), 4.64-4.84 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.32 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 146

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((4-フルオロフェ

ニル) メチル) -2-ヒドロキシエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(1RS, 2RS) -2-アミノ-1, 3-ビス (4-フルオロフェニル) -1-プロ
 パノール (450mg, 1.71ミリモル) の酢酸エチル (15ml) 溶液にシク
 ロヘキサンカルボニルクロリド (342ml, 2.56ミリモル) および飽和重曹
 5 水 (15ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈
 し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無
 水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再
 結晶させて表題化合物 (553mg, 87%) を得た。

mp 203-204°C

10 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1537, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 70.76; H, 6.75; N, 3.75

Found: C, 70.79; H, 6.80; N, 3.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02-1.38 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m); 1.82-2.04 (1H, m),
 2.63 (1H, dd, $J = 14.4, 10.4$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 4.06 (1H,
 15 d, $J = 4.0$ Hz), 4.30-4.46 (1H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 5.29 (1H, d, $J = 8.4$
 Hz), 6.90-7.14 (6H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

実施例 147

N- ((1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -1- ((4-フルオロフェ
 ニル) メチル) -2-ヒドロキシエチル) -4-フェニル酪酸アミド

20 (1RS, 2SR) -2-アミノ-1, 3-ビス (4-フルオロフェニル) -1-プロ
 パノール (450mg, 1.71ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に
 4-フェニル-n-酪酸 (280mg, 1.71ミリモル) および1-エチル-3- (3
 -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (491mg, 2.56ミリ
 モル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (261mg, 1.71ミ
 25 リモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸
 エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (5
 23mg, 75%) を得た。

mp 147–148°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1609, 1549.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 73.33; H, 6.15; N, 3.42

Found: C, 73.34; H, 6.09; N, 3.35.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.90 (2H, m), 2.00–2.12 (2H, m), 2.44–2.58 (2H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 14.4, 10.4$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 3.74 (1H, s), 4.32–4.48 (1H, m), 4.90–4.98 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.84–7.16 (8H, m), 7.20–7.42 (5H, m).

実施例 148

- 10 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド
1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキシプロピオン酸エチル (20 g, 95.1ミリモル) と 4-メトキシベンジルクロリド (11.6 ml, 85.6ミリモル)、炭酸カリウム (26.3 g, 0.19モル)、アセトニトリル (300 ml) の混
15 合液を 60°C で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (300 ml) を加えて酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1–5 : 1) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキシ-2-(4-メトキシベンジル) プロピオン酸エチル (26.6 g, 85%)
20 を油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1734, 1686, 1597, 1514, 1250, 1179, 1159, 1034, 849, 824.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.26 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.53 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.95–7.20 (3H, m), 7.90–8.10 (2H, m).

- 25 2) 塩化亜鉛 (21.2 g, 0.156モル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (13.1 g, 0.31モル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキシ-2-(4-メトキシベンジル) プロピオン酸エチル (25.7 g, 77.8ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反

応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水(200ml)と酢酸エチル(200ml)を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-3:1)で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(23.3g, 90%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1726, 1607, 1512, 1248, 1223, 1179, 1034, 839.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.85-3.00 (3H, m), 3.76 (3H, s, OMe), 3.89 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.95-5.07 (1H, m), 6.70-6.88 (2H, m), 6.93-7.12 (4H, m), 7.30-7.47 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(22.8g, 68.6ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に、2規定水素化ナトリウム水溶液(69ml, 0.137モル)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を6規定塩酸で酸性とした後、水(300ml)を加え、酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸(14.8g, 71%)を得た。

mp 96-98°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1690, 1611, 1514, 1254, 1235, 1036, 837.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FO}_4$ として、

計算値: C, 67.10; H, 5.63

実測値: C, 67.11; H, 5.65.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.70-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 5.60-5.75 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 11.80-11.95 (1H, br, OH).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸(13.7g, 45.0ミリモル)のテトラヒド

ロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (12.6 ml, 58.5 ミリモル) とトリエチルアミン (8.78 ml, 63.0 ミリモル) を加え、30 分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗
 5 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 4 : 1 - 2 : 1) で精製して、(4RS, 5SR) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4 - ((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (13.0 g, 96%) を結晶として得た。

10 mp 125-126°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1613, 1514, 1248, 1107, 1036, 845, 824.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 66.77; H, 5.44; N, 4.58

実測値: C, 66.57; H, 5.31; N, 4.49.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.30 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 4.94 (1H, brs), 5.78 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

5) (4RS, 5SR) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4 - ((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (12.8 g, 42.5
 20 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (26.6 ml, 210 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR) - 2-アミノ-1-(4-フル
 25 オロフェニル) - 3 - (4-(メチルオキシ)フェニル) - 1-プロパノール (10.08 g, 86%) を得た。

mp 78-79°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1611, 1603, 1584, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$: C, 69.80; H, 6.59; N, 5.09

Found: C, 69.69; H, 6.65; N, 5.00.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (1H, dd, $J = 13.8, 10.4$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz), 3.16–3.28 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.65 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.78–6.86 (2H, m), 7.00–7.12 (4H, m), 7.32–7.72 (2H, m).

- 5 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.64ミリモル) の酢酸エチル (15ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (369mg, 2.45ミリモル) および飽和重曹水 (15ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル
- 10 -ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (622mg, 89%) を得た。

mp 198–199°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1611, 1541, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$: C, 75.51; H, 5.63; N, 3.26

- 15 Found: C, 75.25; H, 5.88; N, 3.18.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.69 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.70–4.88 (1H, m), 5.02–5.10 (1H, m), 5.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00–7.20 (4H, m), 7.20–7.52 (6H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.80–7.92 (2H, m).

20 実施例 149

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチル
- 25 オキシ)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.64ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (311mg, 1.64ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (470mg, 2.43ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250mg, 1.64ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反

応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (558 mg, 76%)

5 を得た。

mp 210-211°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1624, 1599, 1539, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_3$: C, 72.47; H, 5.18; N, 3.13

Found: C, 72.39; H, 5.08; N, 3.01.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.66-4.84 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92-7.22 (6H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 150

15 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.64 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (328 ml, 2.4
20 5 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (529 mg, 84%) を得た。

mp 193-194°C

25 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1647, 1539, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$: C, 71.66; H, 7.32; N, 3.63

Found: C, 71.57; H, 7.40; N, 3.55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02-1.40 (5H, m), 1.54-1.80 (5H, m), 1.88-2.08 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J = 14.4, 10.2$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 14.4, 5.2$ Hz), 3.78 (3H,

s), 4.30-4.50 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.88-4.92 (1H, m), 5.24 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.10 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m).

実施例 151

- 5 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.64ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に 4-フェニル-n-酪酸 (268mg, 1.64ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (470mg, 2.45ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250mg, 1.64ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲル
15 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (575mg, 83%) を得た。

mp 130-131°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1607, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$: C, 74.09; H, 6.70; N, 3.32

- 20 Found: C, 74.05; H, 6.82; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.40-2.62 (3H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.05 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.96-7.14 (6H, m), 7.16-7.40 (5H, m).

- 25 実施例 152

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸 tert-ブチル

1) 2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 15.30 g (72.79ミリモル) の
 1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動
 パラフィン懸濁物 2.91 g (72.8ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪
 拌した。4-シアノベンジルブロミド 14.3 g (72.8ミリモル) の 1, 2-
 5 ジメトキシエタン 50 ml 溶液を室温に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水
 に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
 精製し (ヘキサン/トルエン = 1/1 - 1/1.5)、ジエチルエーテル-ヘキサ
 ンより結晶化して、目的物を得た。

10 白色結晶 収量 20.60 g 収率 87%

mp 85-86°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.38 (2H,
 d, $J = 7.2$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.14
 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz),
 8.00 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 2230, 1730, 1692, 1599, 1508,
 15 1306, 1285, 1236, 1202, 1161, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$: C, 70.14;
 H, 4.96; N, 4.31. Found: C, 70.20; H, 4.84; N, 4.29.

2) (2RS, 3RS) -2-(4-シアノベンジル) -3-(4-フルオロフェニル)
 -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 8.52 g (62.5ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪
 20 拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 4.73 g (125ミリモル) を室温に加え、
 そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、
 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-(4-シア
 ノベンジル) -3-(4-フルオロフェニル) -3-オキソプロピオン酸エチル 10.
 17 g (31.26ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温に加え、そ
 25 のまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛
 を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウム
 で乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 2/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 4.297 g 収率 42%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.89-3.08 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 5.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 3484, 2230, 1725, 1607, 1508, 1223, 1179, 1159, 1032, 839 cm⁻¹

3) (2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

(2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 4.145 g (12.66ミリモル) のメタノール 30 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 25.3 ml (25.3ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色結晶 収量 3.559 g 収率 94%

mp 165-168°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.89-3.15 (3H, m), 5.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3476, 3152, 2232, 1719, 1678, 1605, 1508, 1406, 1225, 1175, 1157, 845 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄FNO₃: C, 68.22; H, 4.71; N, 4.68. Found: C, 67.98; H, 4.83; N, 4.47.

4) (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 3.385 g (11.31ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に トリエチルアミン 2.36 ml (17.0ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3.42 g (12.4ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/2)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量2.741g 収率82%

mp 170-173°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.36 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.27 (1H, dt, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 5.17 (1H, br s), 5.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3324, 2240, 1748, 1514, 1225 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃FN₂O₂: C, 68.91; H, 4.42; N, 9.45. Found: C, 68.98; H, 4.43; N, 9.33.

5) (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル
 10 (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン2.622g (8.849ミリモル)、二炭酸ジtert-ブチル2.32g (10.6ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.11g (0.88ミリモル)のアセトニトリル30ml溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通じた後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量3.243g 収率92%
 mp 161-163°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.51 (9H, s), 2.63 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 14.2 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 4.74-4.85 (1H, m), 5.68
 20 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.16 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 2982, 2228, 1815, 1721, 1514, 1368, 1152, 1069 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₁FN₂O₄: C, 66.66; H, 5.34; N, 7.07. Found: C, 66.76; H, 5.37; N, 7.09.

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル
 25

(4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル3.014g (7.603ミリモル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン10ml溶液に水酸化ナトリウム0.33g (8.36ミリモル)のメタノール20ml溶液を氷冷下

加え、室温で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、希塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量2.366g 収率84%

- 5 mp 203-204°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.33 (9H, s), 2.67-2.98 (3H, m), 4.06 (1H, br s), 4.63 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 4.93 (1H, br s), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3466, 3366, 2236, 1684, 1508, 1530, 1221, 1171 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₂₃N₂O₃: C, 68.09; H, 6.26; N, 7.56. Found: C, 68.20; H, 6.18; N, 7.60.

実施例153

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

- 1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

- 20 N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル2.199g (5.937ミリモル)、濃塩酸4mlのメタノール30ml-テトラヒドロフラン20ml溶液を60°Cで30分間撹拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより沈殿化して、目的物を得た。

白色アモルファス粉末 収量1.557g 収率97%

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.44 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.5 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 2.9 Hz, 13.9 Hz), 3.28 (1H, ddd, J = 3.2 Hz, 5.1 Hz, 10.2 Hz), 4.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3350-2750, 2224, 1605, 1507, 1221, 1044, 828 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₅N₂O·0.2H₂O: C, 70.16; H, 5.67; N, 10.23. Found: C, 70.55; H, 5.84; N, 9.95.

2) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.168 g (0.622ミリモル)、4-フルオロ-
 5 1-ナフトエ酸 0.12 g (0.62ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.62ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g (0.62ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲル
 10 を通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.217 g 収率 79%

mp 248-249°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.4 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 3.4 Hz, 13.6 Hz), 4.64-4.79 (1H, m), 4.94 (1H,
 15 t, J = 4.6 Hz), 5.42 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 7.7 Hz), 7.37-7.58 (9H, m), 7.78 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.6 Hz); IR (KBr) 3476, 3291, 2232, 1642, 1626, 1603, 1537, 1508, 1225, 847 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₂N₂O₂: C, 73.29; H, 4.56; N, 6.33. Found: C, 73.08; H, 4.43; N, 6.10.

20 実施例 154

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル

25 (4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 23.21 g (110.4ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 150 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 4.42 g (110ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。4-イソプロピルベンジルクロリド 18.6 g (110ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液を室温に加え、70°C で一晩攪拌した。反応液を水

に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル＝15／1－9／1）、目的物を得た。

黄色液体 収量21.01g 収率56%

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.78-2.91 (1H, m), 3.28 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.06-7.26 (6H, m), 7.98 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 2961, 1738, 1688, 1599, 1508, 1271, 1235, 1159, 849 cm⁻¹
- 2) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-(4-
10 イソプロピルベンジル) プロピオン酸エチル

- 塩化亜鉛8.41g (61.7ミリモル) をジエチルエーテル100ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム4.67g (123ミリモル) を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き（ジエチルエーテルで洗浄）、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フル
15 オロフェニル) -2-(4-イソプロピルベンジル) -3-オキソプロピオン酸エチル 10.57g (30.87ミリモル) のジエチルエーテル50ml溶液を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネ
20 トグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1－3／1）、目的物を得た。

無色液体 収量8.433g 収率79%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.71-3.09 (4H, m), 3.80-4.96 (2H, m), 5.00 (1H, s), 6.94-7.11 (6H, m), 7.37
25 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3445, 2961, 1726, 1713, 1510, 1225, 1157, 1032, 837 cm⁻¹

3) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル) プロピオン酸

(2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-(4-イソ

プロピルベンジル) プロピオン酸エチル 8.267 g (24.00ミリモル) のメ
タノール 40 ml - テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水
溶液 48.0 ml (48.0ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃
縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。

- 5 集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチル
ルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 6.275 g 収率 83%

- mp 147-148°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.78-3.09
(4H, m), 5.04 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.98-7.12 (6H, m), 7.36 (2H, dd, J = 5.2
10 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3330, 3050-2600, 1690, 1518, 1240, 1221, 1196, 849,
839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁FO₃: C, 72.13; H, 6.69. Found: C, 72.03; H,
6.55.

4) (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-(4-イソプロピルベ
ンジル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- 15 (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-(4-イソ
プロピルベンジル) プロピオン酸 6.128 g (19.37ミリモル) のテトラヒ
ドロフラン 80 ml 溶液に トリエチルアミン 4.05 ml (29.1ミリモル)、
ジフェニルホスホリルアジド 5.86 g (21.3ミリモル) を加え、一晩加熱還
流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマ
20 トグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、トルエン-
ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 5.680 g 収率 94%

- mp 185-186°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.10-2.30
(2H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 4.20 (1H, ddd, J = 4.2 Hz, 7.8 Hz, 10.4 Hz),
25 4.90 (1H, br s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09-7.18
(4H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3262, 2961, 1738, 1514,
1231, 1009, 855 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₀FN₂O₂: C, 72.82; H, 6.43; N, 4.47.
Found: C, 72.68; H, 6.30; N, 4.65.

5) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-(4-イソ

プロピルフェニル) プロパン-1-オール

(4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- (4-イソプロピルベンジル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5. 503 g (17. 56ミリモル) と水酸化ナトリウム 2. 81 g (70. 2ミリモル) をエタノール 40 ml -水 3 ml 中で、7時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、室温で10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4. 097 g 収率 81%

mp 74-75°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.8 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 13.2 Hz), 2.80-2.94 (1H, m), 3.26 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 4.8 Hz, 10.5 Hz), 4.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.03-7.17 (6H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3627, 3349, 3281, 3150-2700, 1507, 1219, 1042, 855, 924 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₂₂FN₂O₂·0.2H₂O: C, 74.30; H, 7.76; N, 4.81. Found: C, 74.38; H, 7.80; N, 4.65.

6) 4-フルオロ-N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- (4-イソプロピルベンジル) エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- (4-イソプロピルフェニル) プロパン-1-オール 0. 164 g (0. 571ミリモル) 、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 11 g (0. 57ミリモル) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 87 mg (0. 57ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0. 11 g (0. 57ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 211 g 収率 80%

mp 189-192°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.77-3.06 (3H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.99-7.24 (8H, m), 7.37-7.65 (6H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.6

Hz); IR (KBr) 3299, 2959, 1642, 1626, 1539, 1512, 1227, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 75.80; H, 5.92; N, 3.05. Found: C, 75.67; H, 5.77; N, 2.87.

実施例 155

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-
5 イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプ
テン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロ
ピルフェニル)プロパン-1-オール 0.219 g (0.762ミリモル)、6, 7
-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.7
10 6ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.76ミ
リモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチル
アミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.15 g (0.76ミリモル)を加え、
室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で
15 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。
得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得
た。

白色粉末 収量 0.294 g 収率 84%

mp 168-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.95-2.06
(2H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.61-2.76 (3H, m), 2.86 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz,
20 14.0 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 13.6 Hz), 4.14 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.61-4.74
(1H, m), 5.02 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.93 (1H, td,
 $J = 5.7$ Hz, 11.3 Hz), 6.24 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.4$ Hz),
7.00-7.18 (8H, m), 7.42 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3291, 1638,
1534, 1512, 1225, 1038, 826 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FNO}_2$: C, 78.75; H, 7.05;
25 N, 3.06. Found: C, 78.66; H, 6.98; N, 3.06.

実施例 156

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((3-フルオロ-4-
(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-4-フルオロ
-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(10.5g, 50.7
ミリモル)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液にボラン1Mテトラヒドロフラ
ン溶液(63ml, 63ミリモル)を加えて室温で8時間攪拌した。反応液に1規
定塩酸(100ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液
5 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、3-フルオロ-4-(ト
リフルオロメチル)ベンジルアルコール(10.3g, 90%純度, 94%)を得
た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.91 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.78 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.16-7.30
10 (2H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.6 Hz).

2) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール(10g, 5
2ミリモル)のクロロホルム(20ml)溶液に塩化チオニル(18.5ml, 2
57ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-フ
15 ルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルクロリド(9.52g, 87%)を得
た。

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1634, 1589, 1512, 1435.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.58 (2H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, t, J = 7.6 Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(8.9g, 4
20 2.3ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液に水素化ナトリウ
ム(60%油性, 1.69g, 42.3ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪
拌した。反応液の中に3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド
(9.0g, 42.3ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を
滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水(200ml)の中に注ぎ、
25 酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン)で精製し、ジイソプロピル
エーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フ
ルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-3-オキソプロピオン酸エ

チル (10.8 g, 66%) を得た。

mp 56-57°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1630, 1599, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{F}_5$: C, 59.07; H, 3.91

5 Found: C, 59.10; H, 3.68.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.02-7.20 (4H, m), 7.50 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.96-8.10 (2H, m).

4) 塩化亜鉛 (7.06 g, 51.8ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.92 g, 103.5ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-3-オキシプロピオン酸エチル (1.0 g, 25.9ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (10.0 g, 99%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1632, 1607, 1584.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{F}_5$: C, 58.77; H, 4.41

Found: C, 58.54; H, 4.51.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.86-3.10 (4H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.90-7.10 (4H, m), 7.30-7.50 (3H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (9.9 g, 25.5ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.5 ml, 51.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反

応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(8.3g, 90%)を得た。

mp 74-75°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1713, 1632, 1607, 1586, 1512, 1435.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.16 (3H, m), 5.09 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.88-7.12 (4H, m), 7.30-7.52 (3H, m).

- 6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(7.0g, 19.4ミリモル)のテトラヒドロフラン(180ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(4.6ml, 21.4ミリモル)とトリエチルアミン(4.1ml, 29.2ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(5.26g, 76%)を得た。

mp 122-123°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1759, 1632, 1611, 1586, 1514, 1435.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{F}_5\text{N}$: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.18; H, 3.39; N, 3.75.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.22-4.36 (1H, m), 5.44 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80-6.96 (2H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.22-7.42 (2H, m), 7.46-8.00 (1H, m).

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.

- 0 g, 11.2ミリモル)のエタノール(70ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(7.0ml, 56ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(3.21g, 87%)を得た。

mp 86-87°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1630, 1590, 1508, 1433, 1331.

- 10 Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}$: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.02; H, 4.29; N, 4.00.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 13.6, 2.6$ Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.96-7.16 (4H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.44-7.58 (1H, m).

- 15 8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400mg, 1.21ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(230mg, 1.21ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(347mg, 1.81ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(185mg, 1.21ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(525mg, 86%)を得た。

- 25 mp 212-213°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1626, 1599, 1514, 1435, 1325.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 64.19; H, 3.83; N, 2.77

Found: C, 63.97; H, 3.83; N, 2.52.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.16 (3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.12 (1H, d, $J = 3.6$

Hz), 6.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00–7.30 (6H, m), 7.40–7.62 (5H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

実施例 157

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((3-フルオロ-4-
5 (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル
プロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-
4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21
ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (2
10 69 ml, 1.81 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜
攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で
抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去
した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (486 mg,
87%) を得た。

15 mp 126–127°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1632, 1510, 1435, 1325.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.61; H, 4.77; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32–2.44 (2H, m), 2.58–2.80 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J = 7.4$
20 Hz), 3.00 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.26–4.42 (1H, m), 4.76–4.84 (1H, m), 5.38
(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.78–6.90 (2H, m), 7.00–7.50 (10H, m).

実施例 158

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキ
シ-1-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカ
25 ルボキサミド

1) 4-(フェニルオキシ)安息香酸 (10.4 g, 48.7 ミリモル) のテト
ラヒドロフラン (30 ml) 溶液にボラン 1M テトラヒドロフラン溶液 (63 ml,
63 ミリモル) を室温に加え、終夜攪拌した。反応液に 1N 塩酸を加えクエンチし、
酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、ヘキサンより再結晶させて、（４-（フェニルオキシ）フェニル）メタノール（８．５１ｇ，８７％）を得た。

mp 48-49°C

5 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1590, 1507, 1489, 1240.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 77.98; H, 6.04

Found: C, 77.94; H, 5.74.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (1H, brs), 4.67 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.96-7.18 (5H, m), 7.22-7.40 (4H, m).

10 2) (４-（フェニルオキシ）フェニル）メタノール（８ｇ，４０．０ミリモル）のクロロホルム（２０ｍｌ）溶液に塩化チオニル（３６ｍｌ，５００ミリモル）を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、１-（クロロメチル）-４-（フェニルオキシ）ベンゼン（８．１ｇ，９３％）を得た。

15 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1590, 1507, 1489, 1240.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (1H, brs), 4.57 (2H, s), 6.80-7.40 (9H, m).

3) 3-（４-フルオロフェニル）-３-オキソプロピオン酸エチル（６．４９ｇ，３０．９ミリモル）の１，２-ジメトキシエタン（５０ｍｌ）溶液に水素化ナトリウム（６０％油性，１．２３ｇ，３０．９ミリモル）を氷冷下加え、室温で３０分
20 攪拌した。反応液の中に１-（クロロメチル）-４-（フェニルオキシ）ベンゼン（８．１ｇ，３７．０ミリモル）の１，２-ジメトキシエタン（５０ｍｌ）溶液を滴下し、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水（２００ｍｌ）の中に注ぎ、酢酸エチル（２００ｍｌ×２）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
25 （トルエン：ヘキサン＝１：１－トルエン）で精製し、３-（４-フルオロフェニル）-３-オキソ-２-（（４-（フェニルオキシ）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（７．７６ｇ，*crude*，６４％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.80-7.40 (11H, m), 7.90-8.08

(2H, m).

- 4) 塩化亜鉛 (5.39 g, 39.6ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.00 g, 79.1ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-
 5 オキシ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (7.76 g, 19.8ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカ
 10 ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.66 g, 85%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1726, 1590, 1507, 1489.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.90-3.00 (4H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00 (1H, brs), 6.82-7.20 (9H, m), 7.24-7.42 (4H, m).

- 5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.6 g, 16.7ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1
 20 6.7 ml, 33.4ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.8 g, 95%) を得た。
 25

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1713, 1590.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FO}_4$: C, 72.12; H, 5.23

Found: C, 72.20; H, 5.23.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.08 (3H, m), 3.92 (1H, s), 5.05 (1H, d, $J = 4.4$ Hz),

6.80-7.20 (9H, m), 7.30-7.44 (4H, m).

- 6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.5 g, 15.0ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.56 ml, 16.5ミリモル) とトリエチルアミン (3.15 ml, 22.5ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.74 g, 69%) を得た。

mp 144-145°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1590, 1505.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16-2.30 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.80-7.42 (13H, m).

- 7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.5 g, 6.88ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.30 ml, 34.4ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (2.2 g, 95%) を得た。

- 25 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1590, 1507, 1489, 1238.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.40 (2H, m), 3.93 (1H, s), 5.11 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.80-7.40 (13H, m).

- 8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (353 mg, 1.05ミリモル) の

アセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (200 mg, 1.05 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (302 mg, 1.58 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (161 mg, 1.05 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (166 mg, 31%) を得た。

mp 104-105°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1601, 1590, 1507, 1489.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 4.70-4.88 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.60 (17H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

実施例 159

N-(1RS, 2SR) - (2-(4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-(4-(フェニルオキシ) フェニル) メチル) エチル) - 3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR) - 2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) - 3-(4-(フェニルオキシ) フェニル) - 1-プロパノール (550 mg, 1.63 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (360 ml, 2.45 mmol) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (152 mg, 20%) を得た。

mp 108-110°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1605, 1507, 1489.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.40 (2H, m), 2.40-3.00 (5H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.80-7.36 (18H, m).

実施例 160

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) (3-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール (10 g, 49.4ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液に塩化チオニル (36 ml, 500ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、1-(クロロメチル)-3-(フェニルオキシ)ベンゼン (10.7 g, 98%) を得た。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1584, 1487, 1445.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53 (2H, s), 6.80-7.40 (9H, m).

2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.2 g, 34.3ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.37 g, 34.3ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に1-(クロロメチル)-3-(フェニルオキシ)ベンゼン (9.0 g, 41.6ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.2 g, crude, 76%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.29 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.70-7.40 (11H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.08 g, 51.9ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.93 g, 103.9ミリモル) を加えて

室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10.2g, 26.0ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(5.26g, 51%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1715, 1582, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.82-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.00 (1H, brs), 6.78-7.40 (13H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(5.26g, 13.3ミリモル)のメタノール(40ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(13.4ml, 26.8ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.31g, 47%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1584, 1510, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84-3.06 (4H, m), 5.04 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.76-7.40 (13H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.2g, 6.00ミリモル)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(1.42ml, 6.60ミリモル)とトリエチルアミン(1.26ml, 9.00ミリ

モル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて
 酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽
 和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で
 5 精製し、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(フェニル
 オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.69g, 77%)
 を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1608, 1584.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.32 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.77
 10 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.60-7.40 (13H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(フェニルオ
 キシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(877mg, 2.4
 1ミリモル)のエタノール(10ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.
 51ml, 12.1ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水
 15 (100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)
 -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)
 -1-プロパノール(831mg, 100%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1582, 1507, 1487, 1445.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 13.6,$
 3.0 Hz), 3.18-3.36 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.78-7.40 (13H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フ
 エニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(300mg, 0.89ミリモル)の
 アセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(169m
 25 g, 0.89ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カル
 ボジイミド・塩酸塩(256mg, 1.33ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H
 -ベンゾトリアゾール(136mg, 0.89ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌
 した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出
 した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1－1：1）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（148mg，33%）を得た。

mp 120-121°C

5 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1642, 1626, 1601, 1584.

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_3$: C, 75.43; H, 4.95; N, 2.75

Found: C, 75.33; H, 5.05; N, 2.54.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.60-3.64 (1H, m), 4.66-4.82 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.80-7.36 (13H, m), 7.38-7.62 (4H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

実施例 161

N-(1RS, 2SR) - (2-(4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル) - 3-フェニルプロパンアミド
 15 (1RS, 2SR) - 2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) - 3-(3-(フェニルオキシ)フェニル) - 1-プロパノール (550mg, 1.63ミリモル) の酢酸エチル (20ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (360ml, 2.45ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1－1：1）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (422mg, 55%) を得た。

mp 91-93°C

25 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645, 1584, 1510, 1487, 1447.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.90 (6H, m), 4.22-4.42 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.62-7.40 (18H, m).

実施例 162

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR) - 2-(4-フルオロフェニル) - 2-ヒド

ロキシ-1-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラン)メチル)エチルカルバ
 メート

- 1) トリフルオロアセト酢酸エチル (75 g, 407ミリモル) の1, 2-ジメ
 トキシエタン (200 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 16.3 g,
 5 407ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中にクロロアセ
 トン (43.3 g, 469ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶
 液を滴下し、さらにヨウ化カリウム (800 mg, 4.8ミリモル) を加え、反応
 液を終夜加熱還流した。反応液を水 (500 ml) の中に注ぎ、ジエチルエーテル
 (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 10 マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を減圧下蒸留し、4-オキソ-2-(2,
 2, 2-トリフルオロアセチル) 吉草酸エチル (40.5 g, 41%) を得た。
 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1742, 1723.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.22 (3H, s), 3.26 (2H, d, $J =$
 7.0 Hz), 4.10-4.50 (3H, m).

- 15 bp 110-125°C/0.1mmHg

- 2) 4-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) 吉草酸エチル (40 g,
 167ミリモル) のトルエン (250 ml) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸 (3 g,
 16ミリモル) を加え、ディーンスターク装置で水を除きながら終夜加熱還流した。
 反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸
 20 エチル=10:1) で精製し5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカル
 ボン酸エチル (25.8 g, 70%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1732, 1574.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.35 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J =$
 7.4 Hz), 4.62 (1H, s).

- 25 3) 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸エチル (25
 g, 113ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム
 水溶液 (61.9 ml, 123.8ミリモル) を加え、45分間加熱還流した。反
 応液を濃縮後、水 (150 ml) で希釈し、さらに6規定塩酸をpHが約5になる
 まで徐々に加えた。析出した結晶をろ取り、水で洗浄して5-メチル-2-(トリフ

ルオロメチル)-3-フランカルボン酸 (20.5 g, 94%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1711, 1574.

mp 118-119°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 6.52 (1H, s).

- 5 4) 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸 (20 g, 103ミリモル) のキノリン (36 ml) 溶液に硫酸銅 (I) (1 g, 6.3ミリモル) を加え、窒素をバブリングしながら 230°C のオイルバスに気体が発生しなくなるまで浸けた。発生した気体を集め、さらに再蒸留して 2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン (8.34 g, 54%) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 6.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

bp 80-85°C/760mmHg (Lit. 81-82°C, J. Hetrocyclic Chem., 5, 95 (1968))

- 5) 2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン (4 g, 26.6ミリモル) のクロロホルム (60 ml) 溶液に N-プロモスクシンイミド (5.2 g, 29.3ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (220 mg, 1.33ミリモル) を加えた。反応液を 15 分間加熱還流し、反応液を冷却後、水 (20.0 ml) の中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、2-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル) フラン (4.79 g, 78%) を得た。

- 20 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1738, 1688, 1599, 1559.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.46 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.8$ Hz).

- 6) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.0 g, 24ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 576 mg, 24ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液の中に 2-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル) フラン (6 g, 26ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗淨し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製し 3-（４-フルオロフェニル）-3-オキシ-2-（（５-（トリフルオロメチル）-2-フラニル）メチル）プロピオン酸エチル（４．５ｇ，５２％）を得た。

5 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1738, 1688, 1599, 1559.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.14-3.50 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.60-6.66 (1H, m), 7.08-7.30 (3H, m), 7.98-8.10 (2H, m).

7) 塩化亜鉛（３．３５ｇ，２４．６ミリモル）のジエチルエーテル（７０ｍｌ）
 10 溶液に水素化ホウ素ナトリウム（１．８６ｇ，４９．１ミリモル）を加えて室温で３０分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-（４-フルオロフェニル）-3-オキシ-2-（（５-（トリフルオロメチル）-2-フラニル）メチル）プロピオン酸エチル（４．４０ｇ，１２．３ミリモル）のジエチルエーテル（３０ｍｌ）溶液を加えて室温で２時間攪拌した。氷冷下、反応液に１規定塩酸を加えてクエンチし、更に水
 15 （１００ｍｌ）を加え、酢酸エチル（１００ｍｌ×２）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製し、
 （２ＲＳ，３ＲＳ）-3-（４-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（５-（トリフルオロメチル）-2-フラニル）メチル）プロピオン酸エチル（３．４６ｇ，
 20 ８％）を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1717, 1607, 1561.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.90-3.22 (4H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 6.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.58-6.64 (1H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

25 8) （２ＲＳ，３ＲＳ）-3-（４-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（５-（トリフルオロメチル）-2-フラニル）メチル）プロピオン酸エチル（３．３ｇ，
 ９．１６ミリモル）のメタノール（９．２ｍｌ）溶液に、２規定水酸化ナトリウム水溶液（９．２ｍｌ，１８．４ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を
 １規定塩酸で酸性とし、酢酸エチル（１００ｍｌ×２）で抽出した。抽出液を水お

よび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸 (2.43 g, 80%) を得た。

5 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1563, 1513.

mp 86-87°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92-3.22 (3H, m), 5.13 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.60-6.68 (1H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

9) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸 (2.33 g, 7.01ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.66 ml, 7.71ミリモル) とトリエチルアミン (1.47 ml, 10.5ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (1.78 g, 77%) を得た。

20 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1611, 1559, 1514.

mp 177-179°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.58 (2H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 5.67 (1H, brs), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.02-7.20 (2H, m), 7.24-7.40 (2H, m).

25 10) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (1.60 g, 4.86ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (1.27 g, 5.83ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (60 mg, 0.49ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (30 ml)

で希釈し、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((5-
5 - (トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.99 g, 95%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1823, 1728, 1615, 1559.

mp 134-135°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 2.70-2.98 (2H, m), 4.86-4.98 (1H, m), 5.52
10 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.46-6.52 (1H, m), 6.94-7.06 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m).

11) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((5-
(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カル
ボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.91 g, 4.45 ミリモル) のメタノール (1
15 0.7 ml) に 0.5 N の水酸化ナトリウムメタノール溶液 (10.7 ml, 5.35 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 10 分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を
に加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再
結晶させて表題化合物 (1.79 g, 100%) を得た。

20 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1692, 1561, 1510.

mp 111-112°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.12 (1H, brs), 4.02-4.20
(1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.92 (1H, brs), 6.12 (1H, d, $J = 3.0$ Hz),
6.62-6.68 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.28-7.42 (2H, m).

25 実施例 163

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチル)-1-ナフ
タレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-

2-ヒドロキシ-1-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチルカルバメート (1.70 g, 4.21ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を0℃で加え、10分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール (1.30 g, 100%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1605, 1558, 1510.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 2.07 (2H, brs), 2.56 (1H, dd, $J = 15.0, 9.8$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 15.0, 3.6$ Hz), 3.32-3.46 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.62-6.70 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.99ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (188 mg, 0.99ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (283 mg, 1.48ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (151 mg, 0.99ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (191 mg, 41%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1643, 1601, 1512.

mp 153-154℃

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 3.54 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.23 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.68-4.86 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 6.12-6.28 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.32-7.62 (5H, m), 8.00-8.20 (2H, m).

実施例 164

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

- 5 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール (300mg, 0.99ミリモル) の酢酸エチル (10ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (220ml, 1.48ミリモル) および飽和重曹水 (10ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。
- 10 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (321mg, 75%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645, 1559, 1510.

mp 91-92°C

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32-2.60 (2H, m), 2.73 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.10 (1H, s), 4.30-4.48 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.58-6.64 (1H, m), 6.92-7.10 (2H, m), 7.10-7.36 (7H, m).

実施例 165

- 20 N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル

- (ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 12.8g (79.4ミリモル) のトルエン 30ml 溶液に -78°C で 4-ホルミル安息香酸メチル 10.86g (66.15ミリモル) のトルエン 50ml 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、トルエン層を分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して

(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-15/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量9.671g 収率79%

mp 37-38°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.95 (3H, s), 6.69 (1H, t, J = 56.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 1728, 1437, 1283, 1219, 1113, 1074, 1034, 1020 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₉H₈F₂O₂: C, 58.07; H, 4.33. Found: C, 58.31; H, 4.24.

2) 4-(ジフルオロメチル) ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム2.86g (75.3ミリモル) のテトラヒドロフラン50ml懸濁液に、氷冷下、4-(ジフルオロメチル) 安息香酸メチル9.341g (50.18ミリモル) のテトラヒドロフラン50ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水3ml、15%水酸化ナトリウム水溶液3ml、水8mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗淨した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量7.948g 収率100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.65 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (neat) 3330, 1379, 1221, 1074, 1019 cm⁻¹

3) 2-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

4-(ジフルオロメチル) ベンジルアルコール2.65g (16.7ミリモル)、トリエチルアミン3.50ml (25.1ミリモル) の酢酸エチル40ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン2.11g (18.4ミリモル) の酢酸エチル10ml溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗淨した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル3.516g (16.73ミリモル) の

1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.67 g (16.7 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3.044 g 収率 52%

mp 54-55°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.36 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.59 (1H, t, $J = 56.4$ Hz), 7.12 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.00 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 1721, 1684, 1597, 1327, 1281, 1231, 1177, 1155, 1024, 847 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 65.14; H, 4.89. Found: C, 65.21; H, 4.82.

4) (2RS, 3RS) -2-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 2.17 g (16.0 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.21 g (31.9 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-オキシプロピオン酸エチル 2.794 g (7.975 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 2.800 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 2.8$ Hz),

2.93-3.06 (3H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, 4.6 Hz), 6.59 (1H, t, $J = 56.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34-7.41 (4H, m); IR (neat) 3445, 1725, 1715, 1510, 1377, 1223, 1026, 839 cm^{-1}

5 5) (2RS, 3RS) -2-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸

(2RS, 3RS) -2-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 2.739 g (7.774 ミリモル) のメタノール 20 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 15.5 ml (15.5 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.232 g 収率 89%

15 mp 132-133°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.95-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, s), 6.60 (1H, t, $J = 56.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.33-7.40 (4H, m); IR (KBr) 3349, 3020-2550, 1694, 1514, 1238, 1022, 841 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 62.96; H, 4.66. Found: C, 63.04; H, 4.85.

20 6) (4RS, 5SR) -4-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル] -5-(4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) -2-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸 2.060 g (6.352 ミリモル) のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 1.33 ml (9.53 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.92 g (6.99 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.888 g 収率 93%

mp 161-162°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.22-2.38 (2H, m), 4.25 (1H, dt, J

= 4.8 Hz, 8.7 Hz), 5.02 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.61 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.09-7.19 (4H, m), 7.34 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3250, 1734, 1516, 1383, 1229, 1076, 1032, 849 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36. Found: C, 63.63;

5 H, 4.42; N, 4.16.

7) (1RS, 2SR) -2-アミノ-3-[4-(ジフルオロメチル)フェニル] -1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR) -4-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル] -5-(4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1.705 g (5.307ミリモル)
 10 と水酸化ナトリウム 0.85 g (21.2ミリモル) をエタノール 20 ml - 水 1 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.268 g 収率 81%

15 mp 89-90°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.40 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.1 Hz), 2.84 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.24-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.621 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3350 2870, 1593, 1508, 1381, 1215, 1047, 1001, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$:
 20 C, 65.08; H, 5.46; N, 4.74. Found: C, 65.10; H, 5.72; N, 4.47.

8) N-[(1RS, 2SR) -1-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル] -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-3-[4-(ジフルオロメチル)フェニル] -1-
 25 (4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.167 g (0.566ミリモル)、
 4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.57ミリモル)、1-ヒドロキシベン
 ゾトリアゾール水和物 87 mg (0.57ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中
 で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩
 酸塩 0.11 g (0.57ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸

エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル—ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.222 g 収率 84%

- 5 mp 212–213°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ 2.84–3.05 (2H, m), 4.71–4.85 (1H, m), 4.97–5.16 (2H, m), 6.63 (1H, t, $J = 56.4$ Hz), 6.98–7.63 (14H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3274, 1642, 1626, 1537, 1512, 1229, 1030, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.11; H, 4.72; N, 2.74.

10 実施例 166

N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸メチル

- 15 (ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 10.6 g (66.1ミリモル)のトルエン 30 ml 溶液に -78°C で 4-アセチル安息香酸メチル 10.58 g (55.04ミリモル)のトルエン 50 ml 溶液を加え、室温で1週間、 50°C で1日間攪拌した。反応液にさらに(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 5.32 g (33.0ミリモル)を追加し、 60°C で3日間攪拌した。反応液に炭酸水素
- 20 ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、トルエン層を分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 3.958 g 収率 34%

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.93 (3H, t, $J = 18.1$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (neat) 1721, 1277, 1101 cm^{-1}

2) 4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム 1.03 g (27.3ミリモル)のテトラヒドロフ

ラン 30 ml 懸濁液に、氷冷下、4-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸メチル 3.894 g (18.18 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 1 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、水 2.5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 2.700 g 収率 86%

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.72 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 1.92 (3H, t, $J = 18.1$ Hz), 4.74 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 3330, 1296, 1175, 918 cm^{-1}

3) 2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

- 15 4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール 2.65 g (15.4 ミリモル)、トリエチルアミン 3.22 ml (23.1 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 1.94 g (16.9 ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

- 25 (4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 3.235 g (15.39 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.62 g (15.4 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.790 g 収率 50%

mp 56-57°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.88 (3H, t, $J = 18.2$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.00 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 1719, 1678, 1599, 1300, 1231, 1154, 924, 847 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 65.93; H, 5.26. Found: C, 66.03; H, 5.28.

4) (2RS, 3RS) -2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 1.91 g (14.0ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.06 g (28.1ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-オキソプロピオン酸エチル 2.556 g (7.015ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。

20 無色液体 収量 2.615 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.88 (3H, t, $J = 18.2$ Hz), 2.91 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.94-3.12 (3H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35-7.41 (4H, m); IR (neat) 3461, 1717, 1510, 1298, 1225, 1177, 1159, 837 cm^{-1}

5) (2RS, 3RS) -2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸

(2RS, 3RS) -2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 2.489 g (6.79

3ミリモル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン20ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液13.6ml(13.6ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。

5 残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.986g 収率86%

mp 127-128°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.89 (3H, t, $J = 18.1$ Hz), 2.89-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33-7.39 (4H, m); IR (KBr) 3330, 3010-2550, 1688, 1518, 1300, 10
1240, 1225, 1198, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 63.90; H, 5.06. Found: C, 64.09; H, 5.03.

6) (4RS, 5SR)-4-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸1.836g(5.427ミリ
15 モル)のテトラヒドロフラン40ml溶液にトリエチルアミン1.13ml(8.14ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1.64g(5.97ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/

20 1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.704g 収率94%

mp 205-206°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.90 (3H, t, $J = 18.2$ Hz), 2.19-2.40 (2H, m), 4.23 (1H, dt, $J = 5.3$ Hz, 8.7 Hz), 4.92 (1H, br s), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (2H, t, $J = 8.8$ Hz); 7.37 (2H, dd, $J = 5.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3245, 1732, 1385, 1300, 1231, 1107, 1011, 924 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 64.47; H, 4.81; N, 4.18. Found: C, 64.47; H, 4.82; N, 4.02.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-[4-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1.557 g (4.643 ミリモル) と水酸化ナトリウム 0.74 g (18.6 ミリモル) をエタノール 20 ml-水 1 ml 中で、6 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APS タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。

黄色液体 収量 0.916 g 収率 64%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.91 (3H, t, $J = 18.3$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 13.6 Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.29 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.67 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, $J = 7.6$ Hz); IR (neat) 3360-2860, 1605, 1508, 2385, 1298, 1223, 1175, 918, 826 cm^{-1}

8) N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(1, 1-ジフルオロエチル) フェニル]-1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール 0.173 g (0.559 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.56 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 86 mg (0.56 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.56 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.245 g 収率 91%

mp 220-221°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.90 (3H, t, $J = 18.1$ Hz), 2.84-3.06 (2H, m), 4.69-4.84 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 5.16 (1H,

d, $J = 3.8$ Hz), 6.99–7.12 (3H, m), 7.18–7.30 (4H, m), 7.39–7.65 (7H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3281, 1642, 1626, 1539, 1512, 1298, 1231, 1163, 843, 835, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91. Found: C, 69.70; H, 4.98; N, 2.84.

5 実施例 167

N-[(1RS, 2SR)-1-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタノール

- 10 水素化リチウムアルミニウム 1.86 g (48.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 懸濁液に、氷冷下、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 4.942 g (24.45 ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 2 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、水 5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウム
- 15 アルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 3.658 g 収率 80%

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.73 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (1H, s); IR (neat) 3318, 1501, 1449, 1238, 1148, 1036 cm^{-1}

2) 2-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

- 25 (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタノール 3.60 g (19.1 ミリモル)、トリエチルアミン 4.00 ml (28.7 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 2.41 g (21.1 ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減

圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 4.024 g (19.14 ミリモル) の
1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パ
ラフィン懸濁物 0.77 g (19.1 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌
5 した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10
ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで
2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢
酸エチル = 15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

10 白色結晶 収量 5.047 g 収率 69%

mp 66-67°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.31 (2H,
d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.93-6.97
(3H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR
(KBr) 1725, 1682, 1597, 1501, 1258, 1233, 1150 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₃O₅:
15 C, 60.00; H, 3.98. Found: C, 60.03; H, 4.02.

3) (2RS, 3RS)-2-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.50 g (25.7 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌
20 しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.94 g (51.4 ミリモル) を室温で加え、
そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、
水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[(2,
2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロ
フェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 4.888 g (12.85 ミリモル) の
25 ジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に
希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回
抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得
られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢
酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 4.849 g 収率 99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.82 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.85-3.02 (3H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 5.1 Hz), 6.75-6.81 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3468, 1725, 1499, 1449, 1240, 1155, 1036, 839 cm^{-1}

4) (2RS, 3RS) -2- [(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸 (2RS, 3RS) -2- [(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 4.725 g (12.36 ミリモル) のメタノール 30 ml -テトラヒドロフラン 30 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 24.7 ml (24.7 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3.743 g 収率 86%

mp 115-117°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.97 (3H, s), 5.03-5.06 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.2 Hz), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3333, 3100-2550, 1694, 1518, 1499, 1447, 1273, 1260, 1244, 1163, 1148, 841 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$: C, 57.63; H, 3.70. Found: C, 57.64; H, 3.51.

5) (4RS, 5SR) -4- [(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -5- (4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS) -2- [(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸 3.387 g (9.560 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.00 ml (14.3 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.89 g (10.5 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、

得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量3.144 g 収率94%

- 5 mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.16-2.35 (2H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 5.10 (1H, br s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3241, 3139, 1736, 1501, 1258, 1238, 1152 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₂F₃NO₄: C, 58.13; H, 3.44; N, 3.99. Found: C, 58.16; H, 3.42; N, 3.85.

- 6) (1RS, 2SR) -2-アミノ-3-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール
(4RS, 5SR) -4-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -5-(4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
15 2.962 g (8.432ミリモル) と水酸化ナトリウム1.35 g (33.7ミリモル) をエタノール30ml-水1.5ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量2.225 g 収率81%

- mp 77-78°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.36 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 13.7 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 3.22 (1H, ddd, J = 3.2 Hz, 5.2 Hz, 10.0 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz),
25 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3340-2865, 1501, 1447, 1262, 1242, 1213, 1157, 1063, 779 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₄F₃NO₃: C, 59.08; H, 4.34; N, 4.31. Found: C, 59.08; H, 4.39; N, 4.10.

7) N-[(1RS, 2SR) -1-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -

4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-3-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ
 ソール-5-イル) -1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール 0.167 g
 (0.513ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.51ミリ
 5 モル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 79 mg (0.51ミリモル)
 をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ
 ピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.51ミリモル) を加え、室温で
 一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得ら
 10 れた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
 白色結晶 収量 0.230 g 収率 90%

mp 219-220°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.85 (1H, dd, J = 10.0 Hz, 14.4
 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 13.8 Hz), 4.64-4.78 (1H, m), 5.01 (1H, t,
 J = 3.8 Hz), 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.93-7.13 (6H, m), 7.25-7.58 (6H,
 15 m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3266, 1644,
 1626, 1541, 1514, 1497, 1244, 1146 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₁₉F₄NO₄: C, 65.19;
 H, 3.85; N, 2.82. Found: C, 65.22; H, 3.87; N, 2.57.

実施例 168

N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[[2
 20 -(トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバ
 ミン酸 tert-ブチル

1) 2-(トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル
 2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド 12.27 g (純度 85%、80.8ミ
 リモル)、クロロホルミル酢酸エチル・カリウム塩 15.2 g (80.8ミリモル)、
 25 酢酸 4.85 g (80.8ミリモル) をエタノール 100 ml 中で、一晩加熱還流
 した。反応液の溶媒を減圧留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸
 エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留
 去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/
 酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 12.72 g 収率 70%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.43 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.49 (1H, s); IR (neat) 1728, 1522, 1304, 1285, 1246, 1196, 1152, 1094, 1038 cm^{-1}

5 2) [2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メタノール

水素化リチウムアルミニウム 2.17 g (57.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 懸濁液に、氷冷下、2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 8.579 g (38.10 ミリモル) のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を滴下し、0°C で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 2 ml、1
10 5% 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、水 5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 1/1)、目的物を得た。褐色液体 収量 5.499 g 収率 79%

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.24 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.97 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.82 (1H, s); IR (neat) 3308, 1532, 1456, 1333, 1312, 1196, 1144, 1036 cm^{-1}

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] プロピオン酸エチル

[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メタノール 2.6
20 1 g (14.3 ミリモル)、トリエチルアミン 2.39 ml (17.1 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 1.80 g (15.7 ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

25 (4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 2.998 g (14.26 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.57 g (14.3 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2

回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1－6／1）、目的物を得た。

白色結晶 収量4.275 g 収率80%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.61 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.17 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.70 (1H, s), 8.04 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1740, 1732, 1682, 1599, 1508, 1456, 1329, 1300, 1238, 1194, 1157, 1034, 849 cm^{-1}
- 4) (1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル
- 10

- 塩化亜鉛2.80 g (20.5ミリモル)をジエチルエーテル50ml中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム1.55 g (41.1ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、
- 15 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル3.856 g (10.27ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回
- 20 抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン／酢酸エチル＝6／1－3／1)、目的物を得た。

無色液体 収量1.989 g 収率51%

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz),
- 25 2.98 (1H, ddd, $J = 4.0$ Hz, 6.2 Hz, 10.2 Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 15.2 Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 15.2 Hz), 3.99 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J = 2.9$ Hz, 6.3 Hz), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.7 Hz), 7.59 (1H, s); IR (neat) 3409, 1726, 1510, 1454, 1329, 1300, 1225, 1192, 1150, 1034, 839 cm^{-1}

5) (1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸

(1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル
 5 1.883g (4.990ミリモル)のメタノール20ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液9.98ml (9.98ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸
 10 エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量1.420g 収率82%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.04 (1H, ddd, J = 4.0 Hz, 5.8 Hz, 9.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 15.0 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 10.0 Hz, 15.4 Hz), 5.13 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.59 (1H, s); IR (neat) 3500-2900, 1715, 1510, 1456, 1331, 1300, 1227, 1196, 1152, 1040, 841 cm⁻¹

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

20 (1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸1.310g (1.310ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml溶液にトリエチルアミン0.78ml (5.63ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1.14g (4.13ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、
 25 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.58 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 15.0 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 15.0 Hz), 4.23-4.35 (1H, m), 5.67 (1H, br s), 5.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz), 7.49

(1H, s); IR (neat) 3272, 1780-1730, 1514, 1456, 1331, 1300, 1233, 1194, 1148, 1032 cm^{-1}

7) (4RS, 5SR) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- [[2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] -1, 3-オキサゾ
5 リジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [[2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン1.

062 g (3.067ミリモル)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル0.80 g (3.68ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン37 mg (0.31ミリモル)
10 のアセトニトリル10 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
白色結晶 収量1.186 g 収率87%

mp 192-193°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.55 (9H, s), 2.99 (1H, dd, $J = 7.4$
15 Hz, 15.0 Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 5.2$ Hz, 15.4 Hz), 4.75 (1H, dt, $J = 4.9$ Hz, 14.9 Hz), 5.73 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.22 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 1792, 1370, 1304, 1192, 1163, 1034 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 51.12; H, 4.06; N, 6.28. Found: C, 50.94; H, 4.10; N, 6.48.

20 8) N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- [[2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] -1, 3-オキサゾリジン
25 -3-カルボン酸 *tert*-ブチル1.079 g (2.417ミリモル) のメタノール10 ml -テトラヒドロフラン10 ml 溶液に水酸化ナトリウム0.11 g (2.66ミリモル) のメタノール5 ml 溶液を氷冷下加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルへ

キサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.842 g 収率83%

mp 137-138°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.38 (9H, s), 2.61 (1H, br s), 3.07 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 4.76 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 4.91
5 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.61 (1H, s); IR (KBr) 3337, 1682, 1532, 1138, 1038 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₂₀F₄N₂O₃S: C, 51.42; H, 4.79; N, 6.66. Found: C, 51.50; H, 4.70; N, 6.90.

実施例169

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ
10 シ-1-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]プロパン-1-オール
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[2-
15 -(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]エチル]カルバ
ミン酸tert-ブチル0.711 g (1.691ミリモル)、濃塩酸0.5ml
のメタノール5ml溶液を10分間加熱還流した。反応液を水で希釈し、炭酸カリ
ウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナト
リウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラム
20 クロマトグラフィーにて精製して(酢酸エチル)、目的物を得た。

無色液体 収量0.534 g 収率99%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.82 (1H, dd, J = 9.4 Hz, 14.8 Hz), 3.08-3.26 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.68 (1H, s); IR (neat) 3364, 1507, 1456, 1331, 1300,
25 1225, 1192, 1144, 1032, 837 cm⁻¹

2) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(トリフ

ルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]プロパン-1-オール 0.226 g (0.702ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.13 g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.71ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.71ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.301 g 収率 87%

10 mp 197-198°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 3.28 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 5.4$ Hz, 7.8 Hz), 7.47-7.65 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.80-7.86 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m); IR (KBr) 3264, 1642, 1626, 1601, 1535, 1512, 1454, 1331, 1300, 1227, 15
1192, 1140, 1040, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58.53; H, 3.48; N, 5.69. Found: C, 58.30; H, 3.68; N, 5.76.

実施例 170

N-((1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチル) -4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-ヒドロキシトルエン (5.0 g, 46.2ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヨードエタン (10.7 g, 50.9ミリモル) および炭酸カリウム (12.8 g, 92.5ミリモル) を加え、80°C で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) トルエン (7.60 g, 86%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1752, 1680, 1615, 1588, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.70–6.90 (3H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

2) 3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) トルエン (7.34 g, 38.6 ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に N -ブロモスクシンイミド (7.5 g, 42.5 ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (633 mg, 3.86 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、ブromo体を調製した。3-オキソ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸エチル (7.3 g, 34.7 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (70 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.39 g, 34.7 ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に先に合成したブromo体の 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.23 g, 31%) を得た。
mp 48–49°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1599, 1508, 1493, 1453.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_4$: C, 60.30; H, 4.55

Found: C, 60.11; H, 4.36.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.70–6.96 (3H, m), 7.06–7.30 (3H, m), 7.92–8.10 (2H, m).

25 3) 塩化亜鉛 (2.81 g, 20.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.56 g, 41.2 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.10 g, 10.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml)

溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(3.51g, 85%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1605, 1590, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 59.73; H, 5.06

10 Found: C, 59.55; H, 5.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.88-3.00 (3H, m), 3.90 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.01 (1H, brs), 6.60-6.82 (3H, m), 7.00-7.30 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(3.4g, 8.49ミリモル)のメタノール(15ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(8.5ml, 17.0ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.78g, 88%)を得た。

mp 142-143°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1607, 1588.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_4$: C, 58.07; H, 4.33

Found: C, 58.00; H, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.10 (3H, m), 4.29 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.70-7.02 (2H, m), 7.00-7.24 (3H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

- 5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.68 g, 7.20ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.71 ml, 7.92ミリモル) とトリエチルアミン (1.51 ml, 10.8ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.31 g, 87%) を得た。

mp 148-149°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1759, 1609, 1590, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 58.54; H, 4.09; N, 3.79

- 15 Found: C, 58.54; H, 4.01; N, 3.88.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12-2.38 (2H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.17 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.77-6.84 (1H, m), 7.04-7.42 (5H, m).

- 6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.2 g, 3.25ミリモル) のエタノール (10 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml, 16ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (913 mg, 82%) を得た。

mp 94-95°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1605, 1588, 1508, 1489, 1454

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}F_4NO_2$: C, 59.47; H, 4.99; N, 4.08

Found: C, 59.34; H, 4.87; N, 4.19.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 3.20-3.34 (1H, m), 4.33 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (181mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (151mg, 0.79ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (206mg, 76%) を得た。
mp 192-193°C

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1642, 1626, 1601, 1512.

Anal. Calcd for $C_{28}H_{22}F_5NO_3 \cdot 0.1H_2O$: C, 65.02; H, 4.32; N, 2.71

Found: C, 64.89; H, 4.43; N, 2.93.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.78 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.76-7.36 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

25 実施例 171

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2,

2-トリフルオロエトキシ) フェニル) -1-プロパノール (183 mg, 0.53
 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]
 シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および1-エチ
 ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.
 5 80 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.
 53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、
 酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナ
 トリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留
 去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (225 m
 10 g, 82%) を得た。

mp 172-173°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1605, 1588, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.36 (2H, m), 2.60-2.80 (3H, m),
 2.97 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.78 (1H, s), 4.30 (2H, q, $J = 8.2$ Hz),
 15 4.60-4.76 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.82-6.00
 (1H, m), 6.17 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.80-6.92 (1H, m), 6.94-7.30
 (7H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

実施例 172

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3
 20 -(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) エチル)
 -4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-ヒドロキシトルエン (5.0 g, 46.2 ミリモル) のN, N-ジメチル
 ホルムアミド (50 ml) 溶液に2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヨードプロ
 パン (12.3 g, 50.9 ミリモル) および炭酸カリウム (12.8 g, 92.
 25 5 ミリモル) を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、
 ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次
 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、3-(2, 2,
 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) トルエン (10.0 g, 97%) を無色

油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1607, 1588, 1491, 1458.

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 53.20; H, 4.64

Found: C, 53.01; H, 4.40.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 4.32 (2H, tt, $J = 12.0, 1.6$ Hz), 6.07 (1H, tt, $J = 53.2, 5.0$ Hz), 6.70–6.90 (3H, m), 7.16–7.24 (1H, m).

2) 3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) トルエン (7.0 g, 31.5ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (6.17 g, 34.7ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 10 (517 mg, 3.15ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.96 g, 28.4ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (60 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.13 g, 28.4ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成した15 プロモ体の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結20 晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (5.63 g, 46%) を得た。

mp 55–56°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1738, 1688, 1599, 1508, 1489, 1449.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.61; H, 4.45

Found: C, 58.50; H, 4.41.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.20–4.38 (2H, m), 4.56 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.05 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.70–6.88 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.06–7.30

(3H, m), 7.92-8.08 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (3.50 g, 25.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.93 g, 51.1 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-
 5 オキシ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.50 g, 12.8 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 10 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.99 g, 90%) を無色油状物として得た。

15 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1725, 1605, 1588, 1511.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.33; H, 4.90

Found: C, 58.20; H, 4.92.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 2.92-3.02 (3H, m), 3.90 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 5.02 (1H, s),
 20 6.05 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.62-6.82 (3H, m), 7.00-7.24 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.75 g, 11.0 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、
 25 2規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml, 22.0 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2,

2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3.91 g, 88%) を得た。

mp 114-115°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1607, 1512.

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 56.44; H, 4.24

Found: C, 56.52; H, 4.35.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84-3.08 (3H, m), 4.19-4.37 (2H, m), 5.06 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.04 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.60-6.68 (1H, m), 6.68-6.80 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

- 10 5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (2.0 g, 4.95ミリモル) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.17 ml, 5.44ミリモル) とトリエチルアミン (1.04 ml, 7.43ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を
- 15 放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.68 g, 85%) を得た。

mp 113-114°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1608, 1588, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 56.89; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.99; H, 4.15; N, 3.53.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.40 (2H, m), 4.18-4.40 (3H, m), 5.22 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.05 (1H, tt, $J = 53.2, 5.0$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.66-6.82 (2H, m), 7.04-7.40 (5H, m).
- 6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-

2-オン (1.0 g, 2.49 ミリモル) のエタノール (10 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.56 ml, 12.5 ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後
 5 減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (825 mg, 88%) を得た。

mp 77-78°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1605, 1586, 1508, 1489.

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_9\text{NO}_2$: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.62; H, 4.70; N, 3.76.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (1H, dd, $J = 14.0, 10.4$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.32 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.06 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.00-7.14 (2H, m),
 15 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (197 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
 25 残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (240 mg, 84%) を得た。

mp 160-161°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1641, 1626, 1601, 1535, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 63.21; H, 4.28; N, 2.54

Found: C, 62.99; H, 4.39; N, 2.84.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 4.28 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 4.70–4.84 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.01 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.74–7.30
5 (8H, m), 7.40–7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 173

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-
- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) エチル)
10 -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2,
3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル)-1-プロパノール (200 m
g, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-
5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモ
15 ル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩
(153 mg, 0.80ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾ
ール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (1
00 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定
塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネ
20 シウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、
表題化合物 (224 mg, 77%) を得た。

mp 169–170°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1605, 1587, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–2.08 (2H, m), 2.10–2.28 (2H, m), 2.60–2.80 (3H, m),
25 2.97 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.77 (1H, brs), 4.30 (2H, t, $J = 12.0$ Hz),
4.58–4.76 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.70–5.82 (1H, m), 5.84–5.98
(1H, m), 6.04 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.17 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.75
(1H, s), 6.78–6.90 (2H, m), 6.90–7.30 (6H, m), 7.38–7.50 (2H, m).

実施例 174

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル (28.6 g, 145ミリモル)
 5 の1, 2-ジメトキシエタン (150 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 5.65 g, 141ミリモル) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (33.8 g, 141ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を水 (500 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。
 10 抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、3-オキソ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (45.4 g, 75%) を黄色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1738, 1688.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.39 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.64 (7H, m), 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

- 2) 塩化亜鉛 (14.7 g, 108ミリモル) のジエチルエーテル (250 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.2 g, 216ミリモル) を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (22 g, 54ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ
 25 シウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (15.6 g, 83%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1717.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}F_3O_3$: C, 64.77; H, 5.44

Found: C, 64.65; H, 5.67.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.96-3.10 (3H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 7.12-7.56 (9H, m).

- 5 3) (2RS, 3RS) -3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.0 g, 28.4ミリモルのメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (28.4 ml, 56.8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル
- 10 -ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS) -3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.87 g, 86%) を得た。

mp 138-139°C

- 15 IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1694.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}F_3O_3$: C, 62.96; H, 4.66

Found: C, 62.90; H, 4.89.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90-3.12 (3H, m), 5.11 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.42 (5H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 20 4) (2RS, 3RS) -3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7 g, 21.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (5.12 ml, 23.7ミリモル) とトリエチルアミン (4.5 ml, 32.4ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (2
- 25 00 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR) -5-フェニル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (6.5 g, 93%) を得た。

mp 158-159°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1732.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36

Found: C, 63.38; H, 4.60; N, 4.21.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.42 (1H, m), 2.37 (1H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 5.05 (1H, s), 5.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 5) (4RS, 5SR)-5-フェニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (6.0 g, 18.7ミリモル)
 10 のエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(11.7ml, 93ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-
 15 (4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(4.8 g, 87%)を得た。

mp 64-65°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1584, 1331.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$: C, 65.08; H, 5.46; N, 4.74

- 20 Found: C, 65.05; H, 5.65; N, 4.62.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 13.8, 2.8$ Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.20-7.42 (7H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(500mg, 1.69ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(322mg, 1.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(487mg, 2.54ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(259mg, 1.69ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液

を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物
5 (650 mg, 84%) を得た。

mp 217-218°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1601, 1537.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.15; H, 4.59; N, 2.80.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.02-3.20 (2H, m), 4.78-4.96 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.94-7.08 (1H, m), 7.10-7.70 (13H, m), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 175

15 N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (500 mg, 1.69 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (377 ml, 2.54 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100
20 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (628 mg, 87%) を得た。

mp 147-148°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1632, 1547, 1537.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 70.24; H, 5.66; N, 3.28

Found: C, 70.28; H, 5.85; N, 3.13.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.38-4.50 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 5.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04-7.40 (12H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 176

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 5 1) 3-フルオロ安息香酸 (25.5 g, 182ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (32.4 g, 200ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (27.1 g, 94.7ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (34.6 g, 91%) を無色油状物として得た。

- 15 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1738, 1694, 1651, 1589.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_3$: C, 62.85; H, 5.27

Found: C, 62.76; H, 5.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (9/4H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.34 (3/4H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.97 (6/4H, s), 4.18-4.32 (2H, m), 5.66 (1/4H, s), 7.10-7.76 (4H, m).

- 20 2) 3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 95ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 3.80 g, 95ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (22.7 g, 95ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1 : 1 - トルエン) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メ

チル) プロピオン酸エチル (28.8 g, 82%) を得た。

mp 50-51°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1618, 1590.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.96; H, 4.38

5 Found: C, 61.96; H, 4.33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.39 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.22-7.80 (8H, m).

3) 塩化亜鉛 (14.8 g, 108.6 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.22 g, 217 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (20 g, 54.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19.4 g, 96%) を無色油状物として得た。

20 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1726, 1713, 1617, 1593.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.46; H, 4.83.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.90-3.16 (4H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.92-7.40 (6H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

25 4) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19 g, 51.3 ミリモル) のメタノール (100 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (51 ml, 102 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽

和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS) -3-(3-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (15.6 g, 89%) を得た。

5 mp 128-129°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1618, 1593.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.53; H, 3.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87-3.17 (3H, m), 5.13 (1H, s), 6.90-7.42 (6H, m), 7.47
10 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (2RS, 3RS) -3-(3-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (10.0 g, 29.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (6.9 ml, 32.1ミリモル) とトリエチルアミン (6.1 ml, 43.8ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR) -5-(3-フルオロフェニル) -4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) -1, 3-オ
15キサゾリジン-2-オン (8.88 g, 90%) を得た。

20

mp 143-144°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761, 1618, 1593.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.06; H, 3.85; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.48 (2H, m), 4.20-4.36 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.81
25 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02-7.22 (5H, m), 7.36-7.50 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

6) (4RS, 5SR) -5-(3-フルオロフェニル) -4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 20.

6 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 ml, 103 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.43 g, 84%) を得た。

mp 81-82°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1616, 1590.

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.31; H, 4.81; N, 4.37.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-1.70 (2H, br), 2.43 (1H, dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 13.6, 2.8$ Hz), 3.26-3.40 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.94-7.08 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.42 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (412 mg, 2.15 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (221 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (573 mg, 82%) を得た。

mp 200-201°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 66.56; H, 4.18; N, 2.87

Found: C, 66.39; H, 3.99; N, 2.97.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.12 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, br), 4.72-4.90 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.92-7.62 (12H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 177

- 5 N-((1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (167mg, 0.53ミリモル) の
 10 アセトニトリル (20ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100mg, 0.53ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (153mg, 0.80ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エ
 15 チル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (209mg, 8.1%) を得た。

mp 151-152°C

- 20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1618, 1590, 1518, 1327.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 69.04; H, 5.25; N, 2.88

Found: C, 68.98; H, 5.16; N, 2.94.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz), 3.61 (1H, brs), 4.60-4.80 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.84-5.98 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.92-7.42 (9H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).
- 25

実施例 178

N-((1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4

- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -3-フェニルプロパンアミ
ド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル) -3-(4-(トリフ
ルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) の
5 酢酸エチル (20ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (320ml, 2.
15ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応
液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出
液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を
酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (528mg, 83%) を得た。

10 mp 151-152°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1620, 1590.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

Found: C, 67.38; H, 5.05; N, 3.10.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36-2.44 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.80-2.94 (2H, m),
15 3.20-3.28 (1H, m), 4.30-4.48 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.35 (1H, d, J =
7.8 Hz), 6.92-7.40 (11H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 179

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR) -2-(2-フルオロフェニル) -2-ヒドロキ
シ-1-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレ
20 ンカルボキサミド

1) 2-フルオロ安息香酸 (25.3g, 181ミリモル) のテトラヒドロフラ
ン (300ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (32.2g,
198ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマ
グネシウム塩 (27.1g, 94.7ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反
25 応液に酢酸エチル (50ml) および水 (50ml) を加え、更に水層のpHが酸
性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200ml × 2) で抽出し、
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精
製し、3-(2-フルオロフェニル) -3-オキソプロピオン酸エチル (31.9g,

84%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1748, 1694, 1651, 1611.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_3$: C, 62.85; H, 5.27

Found: C, 62.74; H, 5.24.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.99 (8/5H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.18–4.30 (2H, m), 5.85 (1/5H, s), 7.06–7.32 (4H, m), 7.32–7.52 (2/5H, m), 7.52–7.64 (8/5H, m), 7.82–8.02 (2H, m).

- 2) 3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 95
ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6
10 0%油性, 3.80 g, 95 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 30 分攪拌した。反
応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (22.7 g, 95 ミリモル)
の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 4 時間攪
拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml \times 2) で
抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後
15 減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサ
ン = 1:1-トルエン) で精製し、3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-
((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (25.
7 g, 73%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1744, 1690.

- 20 Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 62.04; H, 4.31.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.24–3.50 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.04–7.60 (7H, m), 7.78–7.90 (1H, m).
- 25 3) 塩化亜鉛 (14.8 g, 108.6 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.22 g, 217 ミリモル) を加えて室
温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(2-フルオロフェニル)-3-
オキソ-2- ((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチ
ル (20 g, 54.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室

温で30分撹拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1-4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(16.2g, 81%)を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1717, 1618, 1586.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.62; H, 4.90

10 Found: C, 61.51; H, 4.74.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.84-3.20 (3H, m), 3.22 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 6.98-7.38 (5H, m), 7.40-7.62 (3H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(15.7g, 42.5ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(43ml; 86ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(11.7g, 80%)を得た。

mp 122-123°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1713, 1491.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.60; H, 4.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.12 (2H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 5.44 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.96-7.40 (5H, m), 7.40-7.60 (3H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4

(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (10.0 g, 29.2
 ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリル
 アジド (6.9 ml, 32.1 ミリモル) とトリエチルアミン (6.1 ml, 43.8
 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を
 5 加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹
 水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
 物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(2-フルオ
 ロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オ
 キサゾリジン-2-オン (8.73 g, 88%) を得た。

10 mp 146-147°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1767.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 59.99; H, 3.92; N, 3.90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.60 (2H, m), 4.26-4.46 (1H, m), 5.06 (1H, s), 6.05

15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.00-7.70 (8H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオ
 ロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 20.

6 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1
 2.9 ml, 103 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水

20 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR)-2-
 アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)
 -1-プロパノール (6.2 g, 96%) を無色油状物として得た。

25 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1618, 1584, 1487.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 60.99; H, 4.86; N, 4.45

Found: C, 60.90; H, 4.81; N, 4.20.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.8 (2H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 13.6, 11.0$ Hz), 2.86
 (1H, dd, $J = 14.0, 2.2$ Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J = 4.4$ Hz),

7.00-7.38 (5H, m), 7.48-7.62 (3H, m).

- 7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (412mg, 2.15ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (221mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (465mg, 67%) を得た。

mp 190-191°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645, 1628, 1601, 1537.

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.58; H, 4.12; N, 2.79.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (1H, dd, $J = 14.2, 11.0$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.74-4.94 (1H, m), 5.36-5.46 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96-7.74 (13H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

20 実施例180

N-((1RS, 2SR)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (20ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (320ml, 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を

酢酸エチルーヘキサンから再結晶させて表題化合物(497mg, 78%)を得た。

mp 124-125°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1620, 1520.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

5 Found: C, 67.30; H, 5.19; N, 2.89.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.42 (2H, m), 2.66-2.98 (4H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 4.28-4.46 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.40 (10H, m), 7.40-7.56 (3H, m).

実施例 181

10 N-((1RS, 2SR)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 2, 4-ジフルオロ安息香酸(10g, 63.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(11.3g, 69.6ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(10g, 34.8ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)および水(50ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。

20 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(9.85g, 74%)を褐色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1746, 1690, 1615, 1507.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{F}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 57.45; H, 4.47

25 Found: C, 57.56; H, 4.48.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H \times 5/6, t, $J = 7.4$ Hz), 1.34 (3H \times 1/6, t, $J = 7.4$ Hz), 3.96 (2H \times 5/6, d, $J = 4.0$ Hz), 4.18-4.32 (2H, m), 5.80 (1H \times 1/6, s), 6.80-7.06 (2H, m), 7.80-8.06 (1H, m).

2) 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(9g,

39.4ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(50ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.58g, 39.4ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド(9.43g, 39.4ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水(200ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(11.6g, 77%)を得た。

mp 34-35°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1742, 1690, 1613, 1593, 1499, 1429.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}_5$: C, 59.07; H, 3.91

Found: C, 58.86; H, 3.67.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.22-3.50 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.80-7.02 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82-8.00 (1H, m).

3) 塩化亜鉛(7.06g, 51.8ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(3.92g, 103.5ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10g, 25.9ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(8.2

3 g, 82%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1618, 1505, 1420.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{F}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 58.23; H, 4.47

Found: C, 58.04; H, 4.60.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.80–3.18 (3H, m), 3.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.95 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.28–5.38 (1H, m), 6.72–7.00 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40–7.60 (1H, m).
- 4) (2RS, 3RS)–3–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–ヒドロキシ–2–((4–(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (8.1 g, 20.8ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (20.8 ml, 41.6ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)–3–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–ヒドロキシ–2–((4–(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (6.0 g, 80%) を得た。
- 15

mp 120–121°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1620, 1505, 1418.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{F}_5$: C, 56.57; H, 3.64

- 20 Found: C, 56.68; H, 3.59.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84–3.24 (3H, m), 5.38 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.70–6.98 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50–7.58 (1H, m).

- 5) (2RS, 3RS)–3–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–ヒドロキシ–2–((4–(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.0 g, 13.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3 ml, 15.3ミリモル) とトリエチルアミン (2.9 ml, 20.8ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
- 25

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（4 R S, 5 S R）-5-（2, 4-ジフルオロフェニル）-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（3. 86 g, 78%）を得た。

5 mp 147-148°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1767, 1622, 1607, 1507.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{F}_5\text{N}$: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.12; H, 3.12; N, 3.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.56 (2H, m), 4.28-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.99
10 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.78-6.92 (1H, m), 6.92-7.08 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50-7.64 (3H, m).

6) (4 R S, 5 S R)-5-（2, 4-ジフルオロフェニル）-4-（（4-（トリ
フルオロメチル）フェニル）メチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（3. 5 g,
9. 8ミリモル）のエタノール（60 ml）溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液
15 （6. 1 ml, 49ミリモル）を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水
（300 ml）で希釈し、酢酸エチル（300 ml \times 2）で抽出した。抽出液を飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ
チル-ヘキサンから再結晶させて、（1 R S, 2 S R）-2-アミノ-1-（2, 4-
ジフルオロフェニル）-3-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1-プロパノ
20 ール（2. 27 g, 70%）を得た。

mp 99-100°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1501, 1427, 1420.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OF}_5\text{N}$: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.09; H, 4.14; N, 4.07.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.0,$
3.0 Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.78-7.00 (2H, m),
7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50-7.62 (1H, m).

7) (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-（2, 4-ジフルオロフェニル）-3-（4-
（トリフルオロメチル）フェニル）-1-プロパノール（400 mg, 1. 21ミ

リモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (230 mg, 1.21 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (347 mg, 1.81 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (185 mg, 1.21 mmol) を加えて室温
 5 で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (538 mg, 89%) を得た。

mp 194-195°C

10 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1622, 1601, 1537, 1507.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{F}_6\text{N}$: C, 64.42; H, 3.80; N, 2.78

Found: C, 64.14; H, 3.59; N, 2.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (1H, dd, $J = 14.6, 11.2$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 14.6, 3.8$ Hz), 3.88 (1H, brs), 4.70-4.88 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.96
 15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.78-7.18 (4H, m), 7.22-7.70 (8H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 182

N-((1RS, 2SR)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
 ((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパ
 20 ンアミド

((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (269 ml, 1.81 mmol) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪
 25 拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (498 mg, 89%) を得た。

mp 126-127°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1620, 1503, 1427.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{F}_5\text{N}$: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.82; H, 4.57; N, 2.86.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.46 (2H, m), 2.64-2.92 (4H, m), 4.11 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.22-4.38 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 5.39 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.70-6.92 (2H, m), 7.02-7.52 (10H, m).

実施例 183

N-((1RS, 2SR)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナ
10 フタレンカルボキサミド

1) 3, 4-ジフルオロ安息香酸 (10 g, 63.3ミリモル) のテトラヒドロ
フラン (300 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (11.
3 g, 69.6ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノ
エチルマグネシウム塩 (10 g, 34.8ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌し
15 た。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (1
20 0.3 g, 77%) を褐色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1742, 1694, 1613, 1520, 1433.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{F}_2$: C, 57.90; H, 4.42

Found: C, 57.78; H, 4.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H \times 4/5, t, $J = 7.4$ Hz), 1.33 (3H \times 1/5, t, $J = 7.4$ Hz), 3.94 (2H \times 4/5, s), 4.10-4.32 (2H, m), 5.60 (1H \times 1/5, s), 7.12-7.34 (1H, m), 7.48-7.86 (2H, m).

2) 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9 g, 39.4ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.58 g, 39.4ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分

5 攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (9.43 g, 39.4ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.9 g, 71%) を得た。

10 mp 48-49°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1615, 1518, 1429.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}_5$: C, 59.07; H, 3.91

Found: C, 59.06; H, 3.87.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.38 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.16-7.30 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.70-7.90 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.06 g, 51.8ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.92 g, 103.5ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10 g, 25.9ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.84 g, 98%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1620, 1520, 1435.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{17}O_3F_5 \cdot 0.2H_2O$: C, 58.23; H, 4.47

Found: C, 58.07; H, 4.41.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.86-3.12 (4H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 7.04-7.34 (5H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 5 4) (2RS, 3RS) -3-(3, 4-ジフルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-
2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9.
7 g, 25.0ミリモル) のメタノール (40ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリ
ウム水溶液 (25ml, 50.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液
10 を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残
留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS) -3-(3, 4-
ジフルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル) フェニ
ル) メチル) プロピオン酸 (6.7 g, 74%) を得た。

mp 76-77°C

- 15 IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1713, 1620, 1520, 1435.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90-3.18 (3H, m), 5.07 (1H, s), 7.04-7.34 (5H, m), 7.49
(2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 5) (2RS, 3RS) -3-(3, 4-ジフルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-
2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (5.0 g,
20 13.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に、ジフェニルホス
ホリルアジド (3.3ml, 15.3ミリモル) とトリエチルアミン (2.9ml,
20.8ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200ml
1) を加えて酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽
和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
25 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を
酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR) -5-(3, 4-ジフル
オロフェニル) -4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-
オキサゾリジン-2-オン (3.81 g, 77%) を得た。

mp 157-158°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761, 1617, 1524.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{F}_5\text{N}$: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.12; H, 3.26; N, 3.76.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.44 (2H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 5.31 (1H, s), 5.76
5 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.04-7.30 (5H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

6) (4 RS, 5 SR) -5- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4- ((4- (トリ
フルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.5 g,
9.8 ミリモル) のエタノール (60 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液
(6.1 ml, 49 ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水
10 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ
チルーヘキサンから再結晶させて、(1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1- (3, 4-
ジフルオロフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノ
ール (2.43 g, 75%) を得た。

15 mp 99-100°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1576, 1518, 1429.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OF}_5\text{N}$: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.01; H, 3.97; N, 4.05.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (1H, dd, $J = 14.0, 10.4$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 14.0,$
20 3.0 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.04-7.32 (5H, m),
7.55 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

7) (1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4-
(トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミ
リモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸
25 (230 mg, 1.21 ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロ
ピル) カルボジイミド・塩酸塩 (347 mg, 1.81 ミリモル) および1-ヒド
ロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (185 mg, 1.21 ミリモル) を加えて室温
で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times
2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩

水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (522 mg, 86%) を得た。

mp 197-198°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1522, 1424.

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{F}_6\text{N}$: C, 64.42; H, 3.80; N, 2.78

Found: C, 64.20; H, 3.68; N, 2.69.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.10 (2H, m), 4.64-4.84 (1H, m), 5.06-5.18 (1H, m), 6.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94-7.72 (12H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

実施例 184

10 N-((1RS, 2SR)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21ミリ
15 モル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (269 ml, 1.81ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (471 mg, 8
20 4%) を得た。

mp 114-115°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1647, 1620, 1518, 1433.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{F}_5\text{N}$: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.88; H, 4.59; N, 2.90.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26-2.50 (2H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.36 (1H, brs), 4.22-4.40 (1H, m), 4.81 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.98-7.38 (10H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 185

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(ト

リフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド
1) 1'-アセトナフトン (28.29 g, 0.1662ミリモル) とエタノール (0.5 ml) の炭酸ジエチル (200 ml) 溶液に水素化ナトリウム (13.3 g, 60%油性, 0.332モル) を少しずつ加え、80℃で1.5時間攪拌した。
5 反応液を水に注ぎ、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1-6:1) で精製し、(1-ナフトイル) 酢酸エチル (38.14 g, 95%) を黄色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200M Hz) δ 1.21 (2.4H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (0.6H, t, $J =$
10 7.1 Hz), 4.11 (1.6H, s), 4.20 (1.6H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.31 (0.4H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.50 (0.2H, s), 7.44-7.67 (4H, m), 7.86-7.95 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 1740, 1682, 1315, 1211, 802, 775 cm^{-1}

2) (1-ナフトイル) 酢酸エチル (10.2 g, 39.9ミリモル) のアセト
15 ニトリル (100 ml) 溶液に4-(トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (9.54 g, 39.9ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:トルエン=1:1) で精製した。得られた
20 モノアルキル体の粗生成物 (7.46 g, 18.63ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液に、塩化亜鉛 (5.07 g, 37.3ミリモル) および水素化ホウ素ナトリウム (2.82 g, 74.5ミリモル) より調製した $\text{Zn}(\text{NH}_4)_2$ のエーテル (100 ml) 溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽
25 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製した。得られた還元体の粗生成物 (3.74 g, 9.29ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml, 20ミリモル) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (40 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で

抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフタレニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.48g, 16%)を得た。

5 mp 151-152°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 67.05; H, 4.61

Found: C, 67.02; H, 4.45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.10-3.40 (2H, m), 6.04 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.42-7.62 (3H, m), 7.72-7.98 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフタレニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.64g, 7.05ミリモル)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液にジフェニルホスホリルアジド(1.67mL, 7.76ミリモル)およびトリエチルアミン(1.5mL, 10.6ミリモル)を加えて1時間加熱還流した。反応液を水(300mL)で希釈し、酢酸エチル(200mL \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(1-ナフタレニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(2.19g, 84%)を得た。

mp 202-203°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 67.92; H, 4.34; N, 3.77

25 Found: C, 67.90; H, 4.15; N, 3.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 4.46-4.64 (1H, m), 5.38 (1H, brs), 6.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.80 (4H, m), 7.80-8.00 (3H, m).

- 4) (4RS, 5SR)-5-(1-ナフタレニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (2.10g, 5.66ミリモル)のエタノール(30ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.53ml, 28.3ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水
5 (100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物の酢酸エチル(100ml)溶液にHCl・酢酸エチル溶液を加え、溶媒を濃縮し、得られた粗結晶をエーテルで洗浄し、(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフ
タレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸
10 塩(1.56g, 72%)を得た。

mp 229-230°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1761.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 62.62; H, 5.04; N, 3.65

Found: C, 62.44; H, 5.07; N, 3.88.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.80-3.04 (2H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 5.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.62 (3H, m), 7.78-7.96 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 5) (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.39
20 ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に1-ナフトイルクロリド(89ml, 0.59ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(172mg, 88%)を得た。

- 25 mp 217-218°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1615, 1591, 1537, 1526.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 74.54; H, 4.84; N, 2.80

Found: C, 74.33; H, 4.96; N, 2.76.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.14 (3H, m), 4.94-5.12 (1H, m), 6.04 (1H, brs), 6.32

(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-8.00 (15H, m), 8.45 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 186

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-
5 1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (112mg, 0.59ミリモル) のテ
トラヒドロフラン (5ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.10ml, 1.1
8ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01ml) を加えて、室
10 温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5ml) 溶液
に (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフ
フルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150mg, 0.39ミリ
モル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (5
0ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水
15 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチルー
ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147mg, 72%) を得た。

mp 195-196°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1620, 1514.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 71.95; H, 4.48; N, 2.71

Found: C, 71.67; H, 4.63; N, 2.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.78 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.80-3.16 (2H, m), 4.96-5.14 (1H,
m), 6.05 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.10 (1H, m), 7.14-7.30
(3H, m), 7.40-8.00 (11H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.4
25 Hz).

実施例 187

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリ
フルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-ナフタレンカルボキサミド
(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフ

ルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39 ミリ
 モル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に2-ナフトイルクロリド (112 mg, 0.
 59 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
 を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽
 5 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ
 チル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (160 mg, 82%) を得た。

mp 251-252°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1620.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 74.54; H, 4.84; N, 2.80

10 Found: C, 74.25; H, 4.56; N, 2.75.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.30 (3H, m), 4.80-5.00 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.59
 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.2$ Hz),
 7.50-7.80 (6H, m), 7.80-7.98 (6H, m), 8.12 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 8.4$
 Hz).

15 実施例 188

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-
 1-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) ベンズアミド
 (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフ
 ルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39 ミリ
 20 モル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に4-フルオロベンゾイルクロリド (70 ml,
 0.59 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反
 応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液
 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢
 酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (152 mg, 83%) を得た。

25 mp 194-195°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1605, 1539, 1501.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.32; H, 4.54; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.18 (3H, m), 4.76-4.92 (1H, m), 5.98 (1H, brs), 6.40

(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.14 (4H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46-7.70 (5H, m), 7.80-7.96 (3H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 189

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベン
5 ズアミド

(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフル
ルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150mg, 0.39ミリ
モル) の酢酸エチル (5ml) 溶液に 4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド
10 (87.5ml, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で
終夜攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml × 2) で
抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去
した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (178mg,
88%) を得た。

15 mp 232-233°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1534.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_2$: C, 64.99; H, 4.09; N, 2.71

Found: C, 64.77; H, 3.93; N, 2.55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68-2.74 (1H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 4.82-5.00 (1H, m),
20 6.00 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H,
d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.78 (7H, m), 7.82-7.98 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.0
Hz).

実施例 190

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリ
25 フルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフル
ルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150mg, 0.39ミリ
モル) の酢酸エチル (5ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (87.
8ml, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で終夜攪拌

した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (141 mg, 79%)

5 を得た。

mp 156-157°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 71.19; H, 6.20; N, 3.07

Found: C, 71.14; H, 6.43; N, 3.06.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.44 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.86-2.10 (1H, m), 2.70-3.10 (2H, m), 3.15 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.52-4.70 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.84 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44-7.70 (3H, m), 7.78-7.98 (3H, m), 8.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 191

15 N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チエニル)酪酸アミド 4-(2-チエニル)酪酸 (86 ml, 0.59 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.10 ml, 1.18 ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌

20 し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

25 マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (110 mg, 56%) を得た。

mp 139-140°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1651, 1644, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 67.34; H, 5.29; N, 2.80

Found: C, 67.18; H, 5.44; N, 2.69.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.00 (2H, m), 2.02-2.30 (2H, m), 2.60-3.04 (5H, m), 4.58-4.76 (1H, m), 5.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.64-6.70 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.36-7.70 (5H, m), 7.76-7.96 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 192

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 4-メトキシ安息香酸 (26.2 g, 172 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (30.7 g, 189 ミリモル) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (27.1 g, 94.7 ミリモル) を加え、60°C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (37.6 g, 94% w/w, 92%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1738, 1682, 1601, 1576.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 64.85; H, 6.35

Found: C, 64.93; H, 6.26.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.85 (3/10H, s), 3.88 (27/10H, s), 3.94 (18/10H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.58 (1/10H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.70-7.78 (2/10H, m), 7.88-7.98 (18/10H, m).

2) 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 84.6 ミリモル) のアセトニトリル (200 ml) 溶液に 4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (20.2 g, 84.6 ミリモル) および炭酸カリウム (23.4 g, 169 ミリモル) を加え、60°C にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、水 (5

00 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン) で精製し 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19.2 g, 56%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1732, 1682, 1601, 1576.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 63.15; H, 5.03

Found: C, 63.14; H, 4.83.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.37 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

3) 塩化亜鉛 (12.3 g, 90.4 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (6.85 g, 181 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (17.2 g, 45.2 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (15.1 g, 87%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1615, 1586, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 62.82; H, 5.54

Found: C, 62.71; H, 5.42.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.90-3.10

(3H, m), 3.81 (3H, s), 3.87 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.96–5.04 (1H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-
 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (14.7 g, 38.4ミリモル) のメタノール (60 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (38.5 ml, 77ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を
 10 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (11.7 g, 86%) を得た。

mp 113–114°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1715, 1614, 1514.

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 61.02; H, 4.84
 Found: C, 61.03; H, 4.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.98–5.06 (1H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 20 5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (10.0 g, 28.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (6.7 ml, 31.1ミリモル) とトリエチルアミン (5.9 ml, 42.3ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を
 25 加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-メトキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (9.89 g, 99%) を得た。

mp 164-165°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1615, 1516.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99

Found: C, 61.25; H, 4.50; N, 3.82.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.23 (1H, q, $J = 7.8$ Hz), 5.32 (1H, brs), 5.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-メトキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 19.

10 9ミリモル)のエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(12.45ml, 99.6ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メ

15 トキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(5.87 g, 91%)を得た。

mp 116-117°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1614, 1584, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 62.76; H, 5.58; N, 4.31

20 Found: C, 62.74; H, 5.58; N, 4.23.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.80 (2H, br), 2.45 (1H, dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz), 3.18-3.34 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22-7.38 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

25 7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.38ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(263mg, 1.38ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(397mg, 2.08ミリモル)および1-ヒドロキシ-

1 H-ベンゾトリアゾール (212 mg, 1.38ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順

5 キサンから再結晶させて、表題化合物 (558 mg, 81%) を得た。

mp 184-185°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1643, 1626, 1601.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82

Found: C, 67.37; H, 4.49; N, 2.87.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.83 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.04-7.16 (1H, m), 7.24-7.44 (5H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 193

15 N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.38ミリモル) の
20 酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (308 ml, 2.07ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (574 mg, 91%) を
25 得た。

mp 116-117°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1615.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 68.26; H, 5.73; N, 3.06

Found: C, 68.10; H, 5.99; N, 2.99.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.60-2.90 (4H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.32-4.50 (1H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08-7.40 (9H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5 実施例 194

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) (4-クロロベンゾイル)酢酸エチル

- 10 4-クロロ安息香酸 15.77 g (100.7ミリモル) のテトラヒドロフラン 100ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 18.0 g (111ミリモル) を室温に加え、そのまま 6 時間撹拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノマグネシウム塩 15.9 g (55.4ミリモル) を室温に加え、60℃ で 3 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

赤色液体 収量 19.64 g 収率 86%

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.26 (2.4H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.34 (0.6H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.97 (1.6H, s), 4.22 (1.6H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.27 (0.4H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.64 (0.2H, s), 7.40 (0.4H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1.6H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (0.4H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (1.6H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (neat) 1742, 1690, 1622, 1590, 1325, 1265, 1200, 1092, 1013 cm^{-1}

- 25 2) 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

(4-クロロベンゾイル)酢酸エチル 14.28 g (63.00ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 100ml 溶液に氷冷下 60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 2.52 g (63.0ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌し

た。4-(トリフルオロメチル) ベンジルブロミド 15.1 g (63.0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温に加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 18.87 g 収率 78%

mp 69-70°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 1717, 1690, 1590, 1329, 1283, 1229, 1179, 1157, 1111, 1092, 1071, 845, 828 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₆ClF₃O₃: C, 59.31; H, 4.19. Found: C, 59.29; H, 4.05.

3) (2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 7.18 g (52.7ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.98 g (105ミリモル) を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-クロロフェニル) -3-オキシ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸エチル 10.13 g (26.33ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 9.971 g 収率 98%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.14 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.04 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 4.8 Hz), 7.19 (2H, d, J =

8.2 Hz), 7.34 (4H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (neat) 3466, 1715, 1325, 1163, 1125, 1109, 1069, 1019, 829 cm^{-1}

4) (2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸

- 5 (2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸エチル 9.756 g (25.22ミリモル) のメタノール40ml -テトラヒドロフラン40ml 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液50.4ml (50.4ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出
- 10 した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量7.152 g 収率79%

mp 100-101°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.94-3.13 (3H, m), 5.09 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (4H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz);

- 15 IR (KBr) 3400-2550, 1696, 1323, 1167, 1130, 1119, 1107, 828 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{O}_3$: C, 56.92; H, 3.93. Found: C, 56.98; H, 3.73.

5) (4RS, 5SR) -5-(4-クロロフェニル) -4-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- (2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸 6.931 g (19.32ミリモル) の
- 20 テトラヒドロフラン80ml 溶液にトリエチルアミン4.04ml (29.0ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド5.85 g (21.3ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、酢
- 25 酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量6.120 g 収率89%

mp 159-160°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.24-2.40 (2H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 5.02 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0

Hz); IR (KBr) 3248, 1736, 1327, 1167, 1138, 1109, 1096, 1067 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_2$: C, 57.40; H, 3.68; N, 3.94. Found: C, 57.41; H, 3.58; N, 3.85.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5.902 g (16.59ミリモル) と水酸化ナトリウム 2.65 g (66.4ミリモル) をエタノール 40 ml - 水 2.5 ml 中で、7時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4.902 g 収率 90%

mp 103-105°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.41 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 13.5 Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.7 Hz), 3.29 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 4.9 Hz, 10.5 Hz), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.40 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3150-2760, 1329, 1165, 1130, 1115, 1069, 1042, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}$: C, 58.28; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 58.03; H, 4.72; N, 4.16.

7) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g (0.525ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 80 mg (0.52ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.216 g 収率 82%

mp 203–204°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 14.4 Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.3 Hz), 4.66–4.81 (1H, m), 4.95 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 9.9 Hz),
 5 7.20 (1H, dd, $J = 5.5$ Hz, 8.1 Hz), 7.33–7.57 (11H, m), 7.71 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3343, 1638, 1620, 1601, 1534, 1327, 1159, 1125, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_2$: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.42; H, 3.98; N, 2.61.

実施例 195

10 4-フルオロ-N-((1RS, 2SR) -2-(3-フラニル) -2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フランカルボン酸 (25.5 g, 227ミリモル) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (40.5 g,
 15 250ミリモル) を加え、60°C で2時間攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (35.8 g, 125ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
 20 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(3-フラニル) -3-オキソプロピオン酸エチル (42 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1738, 1682.

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 58.76; H, 5.59

25 Found: C, 58.90; H, 5.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.78 (18/10H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.37 (1/10H, s), 6.57 (1/10H, s), 6.79 (9/10H, s), 7.40–7.50 (1H, m), 7.90 (1/10H, s), 8.11 (9/10H, s).

2) 3-(3-フラニル) -3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 110ミリモ

ル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 4.4 g, 110 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (26.2 g, 110 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、3-(3-フラニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (28.8 g, 77%) を得た。

10 mp 55-56°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 60.00; H, 4.44

Found: C, 59.89; H, 4.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.06-4.24 (3H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (1H, s).

3) 塩化亜鉛 (16.0 g, 117 ミリモル) のジエチルエーテル (250 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.9 g, 235 ミリモル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(3-フラニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (20 g, 58.8 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19.7 g, 98%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 59.65; H, 5.01

Found: C, 59.35; H, 5.19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 2.86-3.14 (3H, m), 3.96 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.01 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 6.40 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38-7.60 (4H, m).

- 4) (2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリ
5 フルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19.0 g, 55.5
ミリモル) のメタノール (100 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5
5.5 ml, 111ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸
で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソ
10 プロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(3-フラ
ニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プ
ロピオン酸 (15.1 g, 86%) を得た。

mp 104-105°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1713.

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 57.33; H, 4.17

Found: C, 57.42; H, 4.15.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.20 (3H, m), 5.02 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.39 (1H, s), 7.26 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

- 5) (2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリ
20 フルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (10.0 g, 31.8ミリモ
ル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (7.
5 ml, 35.0ミリモル) とトリエチルアミン (6.7 ml, 47.7ミリモル)
を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エ
チル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩
25 水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソ
プロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(3-フラ
ニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリ
ジン-2-オン (8.25 g, 83%) を得た。

mp 111-112°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1759.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 57.88; H, 3.89; N, 4.50

Found: C, 57.94; H, 3.97; N, 4.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48–2.72 (2H, m), 4.12–4.28 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.75
5 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.47 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.48–7.62 (4H, m).

6) (4RS, 5SR)–5–(3-フラニル)–4–((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)–1, 3-オキサゾリジン–2-オン (7.0 g, 22.5ミリモ
10 ル)のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.0 ml, 112.5ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)–2-アミノ–1–(3-フラニル)–3–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)–1-プロパノール (5.54 g, 8
15 6%) を得た。

mp 91–92°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1572, 1500, 1331.

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 58.95; H, 4.95; N, 4.91

Found: C, 58.91; H, 5.08; N, 4.78.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz), 3.20–3.32 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.44 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40–7.50 (2H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

7) (1RS, 2SR)–2-アミノ–1–(3-フラニル)–3–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)–1-プロパノール (500 mg, 1.75ミリモル) のアセ
25 トニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (333 mg, 1.75ミリモル) および1-エチル–3–(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (504 mg, 2.63ミリモル) および1-ヒドロキシ–1H-ベンゾトリアゾール (268 mg, 1.75ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。

抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（573mg，71%）を得た。

5 mp 206-207°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1644, 1626, 1601, 1537, 1329.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 65.64; H, 4.19; N, 3.06

Found: C, 65.49; H, 4.37; N, 2.91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 10.2$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 14.2,$
10 4.2 Hz), 3.24 (1H, brs), 4.70-4.88 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.02
(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.51 (1H, s), 6.92-7.08 (1H, m), 7.12-7.24 (1H, m),
7.30-7.62 (8H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例196

N-（（1RS，2SR）-2-（3-フラニル）-2-ヒドロキシ-1-（（4-（トリ
15 フルオロメチル）フェニル）メチル）エチル）-3-フェニルプロパンアミド

（1RS，2SR）-2-アミノ-1-（3-フラニル）-3-（4-（トリフルオロメ
チル）フェニル）-1-プロパノール（500mg，1.75ミリモル）の酢酸エチ
ル（20ml）溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド（390ml，2.63ミ
リモル）および飽和重曹水（20ml）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水
20 （100ml）で希釈し、酢酸エチル（100ml×2）で抽出した。抽出液を飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ
チル－ヘキサンから再結晶させて表題化合物（650mg，89%）を得た。

mp 134-135°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645, 1520.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 66.18; H, 5.31; N, 3.36

Found: C, 66.18; H, 5.40; N, 3.22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.64-2.92 (4H, m), 3.08-3.36 (1H,
m), 4.26-4.44 (1H, m), 4.75 (1H, s), 5.30-5.50 (1H, m), 6.31 (1H, s), 7.06-7.34
(7H, m), 7.38 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 197

N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

5 1) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 10.12 g (62.24 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 11.1 g (68.5 ミリモル) を室温で加え、そのまま 6 時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノマグネシウム塩 9.81 g (34.2 ミリモル) を室
10 温で加え、60℃で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

15 暗赤色液体 収量 13.89 g 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (neat) 1738, 1667, 1418, 1329, 1215, 1017 cm⁻¹

20 2) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 13.57 g (58.32 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 2.33 g (58.3 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド 13.9 g (58.3 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温で加え、
25 室温で 6 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 18.30 g 収率 80%

mp 87-88°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.36 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
 5 7.55 (1H, d, $J = 4.0$ Hz); IR (KBr) 1721, 1659, 1418, 1329, 1285, 1236, 1155, 1119, 1071 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 52.25; H, 3.61. Found: C, 52.22; H, 3.42.

3) (2RS, 3RS) -3-(5-クロロ-2-チエニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸エチル

10 塩化亜鉛 6.47 g (47.5ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.59 g (94.9ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(5-クロロ-2-チエニル) -3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピ
 15 オン酸エチル 9.272 g (23.73ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 - 3/1)、
 20 目的物を得た。

無色液体 収量 9.093 g 収率 98%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.99 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.96-3.16 (4H, m), 3.96 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.15 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$
 25 Hz); IR (neat) 3459, 1715, 1325, 1163, 1125, 1109, 1069, 1020 cm^{-1}

4) (2RS, 3RS) -3-(5-クロロ-2-チエニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸

(2RS, 3RS) -3-(5-クロロ-2-チエニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸エチル 8.878 g (22.60

ミリモル) のメタノール 30 ml - テトラヒドロフラン 30 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 45.2 ml (45.2 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。

反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留

5 物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 7.092 g 収率 86%

mp 150-151°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.06-3.15 (3H, m), 5.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.79 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz);

IR (KBr) 3382, 3050-2650, 1698, 1333, 1159, 1130, 1111, 1071, 802 cm^{-1} ; Anal.

10 Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 49.39; H, 3.32. Found: C, 49.40; H, 3.29.

5) (4 RS, 5 RS) - 5 - (5-クロロ-2-チエニル) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2 RS, 3 RS) - 3 - (5-クロロ-2-チエニル) - 3-ヒドロキシ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸 6.918 g (18.97 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液にトリエチルアミン 3.97 ml (28.4 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 5.74 g (20.9 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量 5.985 g 収率 87%

mp 127-128°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.54-2.75 (2H, m), 4.25 (1H, ddd, 4.7 Hz, 8.0 Hz, 10.1 Hz), 5.10 (1H, br s), 5.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3248, 1736, 1327, 1159, 1127, 1069 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2\text{S}$: C, 49.80;

25 H, 3.06; N, 3.87. Found: C, 49.77; H, 2.95; N, 3.65.

6) (1 RS, 2 RS) - 2-アミノ-1 - (5-クロロ-2-チエニル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール

(4 RS, 5 RS) - 5 - (5-クロロ-2-チエニル) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.951 g (8.157 ミリ

モル) と水酸化ナトリウム 1.31 g (32.6 ミリモル) をエタノール 30 ml
 ー水 1.5 ml 中で、7 時間加熱還流した。反応液を食塩水で希釈し、酢酸エチル
 で 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
 残留物をシリカゲル (APS タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキ
 5 サン/酢酸エチル = 3/1 - 酢酸エチル)、酢酸エチルーヘキサンより結晶化して、
 目的物を得た。

白色結晶 収量 1.318 g 収率 48%

mp 86-87°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.49 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 13.7 Hz),
 2.92 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 13.7 Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 4.8
 10 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30 (2H, d, J =
 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3100-2700, 1327, 1163, 1117,
 1069, 1038, 802 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₁₃ClF₃NOS: C, 50.08; H, 3.90; N, 4.17.
 Found: C, 49.99; H, 3.92; N, 4.11.

7) N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-
 15 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-
 カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリ
 フルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.168 g (0.500 ミリモ
 ル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.50 ミリモル)、1-ヒドロキシ
 20 シベンゾトリアゾール水和物 77 mg (0.50 ミリモル) をアセトニトリル 10
 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ
 ド・塩酸塩 0.10 g (0.50 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液
 を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチ
 25 ルーヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.186 g 収率 73%

mp 201-203°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.95 (1H, dd, J = 10.6 Hz,
 14.0 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 14.6 Hz), 4.66-4.80 (1H, m), 5.10 (1H,
 t, J = 4.7 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.91

- (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 10.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.0 Hz), 7.39-7.64 (7H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3275, 1644, 1626, 1537, 1325, 1167, 1121, 1069, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 59.12; H, 3.57; N, 2.76. Found:
- 5 C, 59.05; H, 3.47; N, 2.49.

実施例 198

- N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- 10 (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.235 g (0.700ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.13 g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.70ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-
- 15 (3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.70ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 20 白色結晶 収量 0.298 g 収率 84%
- mp 184-185°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.94-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.5 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.1 Hz), 4.25 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.63-4.76 (1H, m), .15 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.8 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.84 (2H, s), 7.00-7.21 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3283, 1638, 1526, 1327, 1161, 1125, 1069 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_2\text{S}$: C, 61.72; H, 4.58; N, 2.77. Found: C, 61.57; H, 4.35; N, 2.71.

実施例 199

1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル) -
1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチルカルバメート

- 1) 4-ピリジンカルボン酸 (50.0 g, 406ミリモル) のテトラヒドロフ
ラン (250 ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (72.5
5 g, 447ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチ
ルマグネシウム塩 (82.9 g, 487ミリモル) を加え、30分加熱還流した。
反応液に酢酸エチル (200 ml) および水 (200 ml) を加え、更に水層のp
Hが7になるまでクエン酸を加えた。反応液を酢酸エチル (400 ml × 2) で抽
出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
10 残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄後、ジイソプロピルエーテル-
ヘキサンから再結晶させて、3-オキソ-3-(4-ピリジル) プロピオン酸エチル (1
3.3 g, 17%) を得た。

mp 60-61°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1699, 1651, 1634, 1595, 1553.

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25

Found: C, 62.17; H, 5.86; N, 7.22.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3/7H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (18/7H, t, $J = 7.2$ Hz),
4.00 (2/7H, s), 4.18-4.40 (2H, m), 5.77 (6/7H, s), 7.61 (12/7H, d, $J = 4.8$
Hz), 7.74 (2/7H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.71 (12/7H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.83 (2/7H,
20 d, $J = 4.8$ Hz), 12.44 (6/7H, s).

- 2) 3-オキソ-3-(4-ピリジル) プロピオン酸エチル (13.9 g, 72.0
ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6
0%油性, 2.88 g, 72.0ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。
反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (17.2 g, 72.0ミ
25 リモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で
4時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml
× 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
ン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、3

-オキソ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.9 g, 43%) を得た。

mp 64-65°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1699.

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99

Found: C, 61.61; H, 4.44; N, 3.93.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.39 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66-7.78 (2H, m), 8.76-8.88 (2H, m).

10 3) 塩化亜鉛 (8.14 g, 59.8 ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.53 g, 120 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.5 g, 29.9 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に飽和重曹水をpHが8になるまで加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.52 g, 90%) を得た。

mp 78-80°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1726, 1630, 1618.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.21 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.70 (4H, m), 8.59 (2H, d, $J = 6.2$ Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.36 g, 26.5 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2

6 ml, 52 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え pH を 6 に調整し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し (2RS, 3RS) -3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-
5 (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (7.8 g, 90%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.10-3.24 (3H, m), 5.26 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.73 (2H,
10 d, $J = 6.6$ Hz).

5) (2RS, 3RS) -3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリ
フルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (7.8 g, 24.0 mmol)
のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4.
6 ml, 21.3 mmol) とトリエチルアミン (6.76 ml, 48.4 mmol)
15 ル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸
エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製しジイソプロピルエーテル-ヘキサンか
ら再結晶させて (4RS, 5SR) -5-(4-ピリジル)-4-((4-(トリフルオ
20 ロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.50 g, 5
8%) を得た。

mp 212-213°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1609.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 59.63; H, 4.07; N, 8.69

25 Found: C, 59.71; H, 3.99; N, 8.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.48 (2H, m), 4.26-4.38 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 5.80
(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 6.0$ Hz),
7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 6.0$ Hz).

6) (4RS, 5SR) -5-(4-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)

フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (500 mg, 1.55 ミリ
 モル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (406 mg, 1.
 86 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (19.6 mg, 0.16 ミリモル)
 を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加えて酢酸エチル (2
 5 0 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS,
 5SR) -2-オキソ-5- (4-ピリジル) -4- ((4- (トリフルオロメチル) フェ
 ニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (5
 71 mg, 87%) を得た。

10 mp 166-168°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1821, 1726.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59.71; H, 5.01; N, 6.63

Found: C, 59.65; H, 5.05; N, 6.34.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 14.2, 8.0$ Hz), 2.91 (1H,
 15 dd, $J = 14.2, 5.4$ Hz), 4.80-4.98 (1H, m), 5.67 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.84
 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz),
 8.54 (2H, d, $J = 6.0$ Hz).

7) (4RS, 5SR) -2-オキソ-5- (4-ピリジル) -4- ((4- (トリフル
 オロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-
 20 ジメチルエチル (500 mg, 1.18 ミリモル) のメタノール (2.8 ml) に
 0.5 N水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (2.8 ml, 1.40 ミリモル) を
 加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加えて酢酸エチル (20 m
 1 × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (3
 25 91 mg, 83%) を得た。

mp 198-200°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1682, 1605, 1528.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 2.72-2.82 (2H, m), 3.61 (1H, brs), 4.11 (1H,
 brs), 4.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.99 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36

(2H, d, J = 6.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.61 (2H, d, J = 6.0 Hz).

実施例 200

4-フルオロ-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-1-((4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサ
ミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジ
ル) -1-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチルカルバメート
(300mg, 0.76ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (3ml) を加え、室温で
10分攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、酢酸
エチル (20ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルか
ら再結晶させて (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-ピリジル) -3-(4-(ト
リフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (135mg, 60%) を得た。
mp 97-98°C

15 IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1603, 1418.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (1H, dd, J = 13.6, 10.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 13.6,
2.8 Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2
Hz), 7.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.62 (2H, d, J =
6.0 Hz).

20 2) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-ピリジル) -3-(4-(トリフルオ
ロメチル) フェニル) -1-プロパノール (70mg, 0.24ミリモル) のアセト
ニトリル (5ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (45mg, 0.2
4ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・
塩酸塩 (68mg, 0.35ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア
ゾール (36mg, 0.24ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水
25 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を1
規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて、

表題化合物 (55 mg, 50%) を得た。

mp 239-243°C

IR ν_{\max}^{KBr} : 1638, 1620, 1603.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.80-3.00 (2H, m), 4.70-4.92 (1H, m), 5.05 (1H, brs),
5 7.00-7.60 (13H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.50-8.62 (2H, m).

実施例 201

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR) -2-(6-クロロ-3-ピリジル) -2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチルカルバメート

- 10 1) 6-クロロ-3-ピリジンカルボン酸 (10 g, 63.5 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (11.3 g, 69.8 mmol) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10 g, 34.9 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2)
15 で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、3-(6-クロロ-3-ピリジル) -3-オキソプロピオン酸エチル (9.28 g, 64%) を褐色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} : 1740, 1694, 1628, 1584.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H \times 3/5, t, $J = 7.4$ Hz), 1.24 (3H \times 2/5, t, $J = 7.0$ Hz), 3.88 (2H \times 3/5, s), 4.04-4.24 (2H, m), 5.58 (1H \times 2/5, s), 7.29 (1H \times 2/5, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (1H \times 3/5, d, $J = 8.0$ Hz), 7.90 (1H \times 2/5, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 8.11 (1H \times 3/5, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 8.66 (1H \times 2/5, d, $J = 2.6$ Hz), 8.81 (1H \times 3/5, d, $J = 2.6$ Hz).

- 25 2) 3-(6-クロロ-3-ピリジル) -3-オキソプロピオン酸エチル (9.0 g, 39.5 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.58 g, 39.5 mmol) を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (9.45 g, 39.5 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応

液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル=1:1) で精製し3-(6-クロロ-3-
 5 ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (14.2 g, 93%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1740, 1694, 1582.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.40 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
 10 7.44 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16-8.24 (1H, m), 8.95 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

3) 塩化亜鉛 (9.89 g, 72.6 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5.49 g, 145 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-
 15 オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (14 g, 36.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を
 20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.32 g, 66%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1728, 1618, 1588, 1568.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.92-3.18 (3H, m), 3.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.92 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.04-5.12 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4

- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9.0 g, 23.2ミリモル) のメタノール (23ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (23.2ml, 46.4ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加えpHを8に調整し、酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS) -3-(6-クロロ-3-ピリジル) -3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (7.4 g, 89%) を得た。
- mp 145-146°C
- IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1715, 1591, 1464.
- Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{ClF}_3$: C, 53.42; H, 3.64; N, 3.89
- Found: C, 53.48; H, 3.93; N, 3.66.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.20 (3H, m), 5.11 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).
- 5) (2RS, 3RS) -3-(6-クロロ-3-ピリジル) -3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (5.0 g, 13.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3ml, 15.3ミリモル) とトリエチルアミン (2.9ml, 20.9ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR) -5-(6-クロロ-3-ピリジル) -4-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.29 g, 87%) を得た。

mp 176-177°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1767, 1590, 1568.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{12}N_2O_2ClF_3$: C, 53.87; H, 3.39; N, 7.85

Found: C, 53.86; H, 3.57; N, 7.66.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.22-2.50 (2H, m), 4.26-4.40 (1H, m), 5.16 (1H, brs), 5.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.2$ Hz),
5 7.57 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-((4-(トリフル
オロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (500mg,
1.40ミリモル) のアセトニトリル (5ml) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (36
10 7mg, 1.68ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (17mg, 0.14
ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20ml) で希
釈し、酢酸エチル (20ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再
結晶させて (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-
15 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボ
ン酸1,1-ジメチルエチル (1.19g, 93%) を得た。

mp 170-174°C

IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1821, 1723, 1464, 1362.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{20}N_2O_4ClF_3$: C, 55.21; H, 4.41; N, 6.13

20 Found: C, 55.44; H, 4.28; N, 6.22.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz), 3.01 (1H,
dd, $J = 14.2, 5.2$ Hz), 4.82-4.96 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.85
(2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 8.27 (1H,
d, $J = 2.2$ Hz).

25 7) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-
(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン
酸1,1-ジメチルエチル (600mg, 1.31ミリモル) のメタノール (3.
1ml) に0.5Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液 (3.1ml, 1.55ミ
リモル) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50ml) を加え、

酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (321 mg, 57%) を得た。

mp 157-158°C

5 IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1682, 1618, 1588, 1522.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (9H, s), 2.70-2.90 (2H, m), 3.85 (1H, brs), 4.09 (1H, brs), 4.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.96 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.4 (1H, d, J = 2.6 Hz).

10 実施例 202

N-((1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (880 mg, 2.04 mmol) にトリフルオロ酢酸 (8 ml) を 0°C で加え、10分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (602 mg, 89%) を得た。

mp 103-104°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1588, 1568, 1460.

25 Anal. Calcd for C₁₅H₁₄N₂OClF₃: C, 54.47; H, 4.27; N, 8.47

Found: C, 54.57; H, 4.19; N, 8.39.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (1H, dd, J = 13.6, 10.4 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 13.6, 3.0 Hz), 3.30-3.44 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J

= 8.4, 2.2 Hz).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250mg, 0.76ミリ
 5 モル) のアセトニトリル (15ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (1
 44mg, 0.76ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)
 カルボジイミド・塩酸塩 (218mg, 1.14ミリモル) および 1-ヒドロキシ-
 1H-ベンゾトリアゾール (116mg, 0.76ミリモル) を加えて室温で終夜
 攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で
 抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後
 10 減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (3
 24mg, 85%) を得た。

mp 188-189°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1642, 1626, 1601, 1534, 1462.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 61.66; H, 3.86; N, 5.53

15 Found: C, 61.56; H, 3.91; N, 5.37.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 14.6,$
 4.4 Hz), 4.04 (1H, brs), 4.68-4.84 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.04
 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.20 (2H, m), 7.22-7.70 (8H, m), 7.82 (1H, dd,
 $J = 8.0, 2.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

20 実施例 203

N-((1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミ
 ド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリ
 25 フルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250mg, 0.76ミリモル)
 の酢酸エチル (10ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (168ml,
 1.13ミリモル) および飽和重曹水 (10ml) を加えて室温で終夜攪拌した。
 反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留

物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (302mg, 86%) を得た。

mp 149-150°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1651, 1541, 1456.

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_3$: C, 62.27; H, 4.79; N, 6.05

Found: C, 62.44; H, 4.96; N, 6.05.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.50 (2H, m), 2.60-2.92 (4H, m), 3.90 (1H, s), 4.24-4.40 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.40 (8H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

実施例 204

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS) -2-(6-クロロ-2-ピリジル) -2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチルカルバメート

15 1) 6-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 (10g, 63.5ミリモル) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (11.3g, 69.8ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10g, 34.9ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水 (200ml) を加え、酢酸エチル (200ml \times 2) 20 で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、3-(6-クロロ-2-ピリジル) -3-オキソプロピオン酸エチル (7.96g, 55%) を褐色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1738, 1713, 1651, 1645.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{Cl}$: C, 52.76; H, 4.43; N, 6.15

Found: C, 52.63; H, 4.55; N, 6.02.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 4.15 (2H \times 2/3, s), 4.14-4.32 (2H, m), 6.35 (1H \times 1/3, s), 7.37 (1H \times 1/3, d, $J = 6.6$ Hz), 7.53 (1H \times 2/3, d, $J = 7.0$ Hz), 7.70-8.02 (2H, m), 12.31 (1H \times 1/3, s).

2) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.6 g, 33.4ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.34 g, 33.4ミリモル) を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (7.98 g, 33.4ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (13.0 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1732, 1709, 1576, 1563.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.24-3.50 (2H, m), 4.02-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

3) 塩化亜鉛 (9.0 g, 66.15ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5.0 g, 132ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を調製した。3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (12.7 g, 33.1ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に、 -20°C にて先に調製した水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液をゆっくり滴下した。反応液を -20°C にて30分攪拌後、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.1 g, 32%, (2RS, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体 = 1 : 1, crude) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95-1.10 (3H, m), 2.80-3.40 (3H, m), 3.82-4.08 (2H, m), 4.78 (1H \times 1/2, dd, J = 9.6, 4.4 Hz), 5.08 (1H \times 1/2, t, J = 5.0 Hz), 7.10-7.70 (7H, m).

4) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.1 g, 10.7ミリモルのメタノール (20 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7 ml, 21.4ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え pH を 8 に調整し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.3 g, 86%, (2RS, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体 = 1:1) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.60 (1H, m), 2.80-3.30 (2H, m), 4.73 (1H \times 1/2, d, J = 7.4 Hz), 5.30 (1H \times 1/2, s), 6.64-7.40 (7H, m).

5) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.1 g, 8.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.0 ml, 9.5ミリモル) とトリエチルアミン (1.8 ml, 12.9ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (150 ml) を加えて酢酸エチル (150 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて 5-(6-クロロ-2-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (1.18 g, 38%, (4RS, 5RS) 体: (4RS, 5SR) 体 = 3:2) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (1H \times 3/5, dd, J = 13.4, 7.0 Hz), 2.62 (1H \times 3/5, dd, J = 13.4, 3.8 Hz), 3.05 (1H \times 2/5, dd, J = 13.4, 9.2 Hz), 3.36 (1H \times 2/5, dd, J = 13.4, 4.4 Hz), 4.16-4.30 (1H \times 2/5, m), 4.40-4.56 (1H \times 3/5, m), 5.19 (1H \times 3/5, s), 5.29 (1H \times 2/5, d, J = 5.0 Hz), 5.37 (1H \times 2/5, s), 5.83 (1H \times 3/5,

d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.82 (7H, m).

- 6) 5-(6-クロロ-2-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.08 g, 1.40ミリモル, (4RS, 5RS)体:(4RS, 5SR)体=3:2)のアセトニトリル (10 m l) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (793 mg, 3.63ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (37 mg, 0.30ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 m l) で希釈し、酢酸エチル (20 m l \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでヘキサン:酢酸エチル=4:1で溶出し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (300 mg, 22%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1817, 1726, 1566.

- 15 mp 125-126°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 3.24 (1H, dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

- 20 さらにヘキサン:酢酸エチル=1:1で溶出して、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5RS)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (735 mg, 53%) を得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1823, 1726, 1566.

- 25 mp 166-167°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 14.0, 8.0$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 14.0, 5.4$ Hz), 5.02-5.16 (1H, m), 5.66 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

7) (4RS, 5RS)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル (677mg, 1.46ミリモル) のメタノール (3.5ml) に 0.5N の水酸化ナトリウムメタノール溶液 (3.5ml, 1.75ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (550mg, 57%) を得た。

10 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1682, 1530.

mp 159-160°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 15.0, 5.8$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 15.0, 8.4$ Hz), 4.12-4.30 (1H, m), 4.60 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.90-5.10 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

実施例 205

N-((1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

20 1) 1,1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (500mg, 1.16ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (8ml) を 0°C で加え、10分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20ml) で希釈し、酢酸エチル (20ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (302mg, 79%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1757, 1586, 1563.

mp 89-90°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (1H, dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.44-3.58 (1H, m), 4.74 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.16-7.32 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.62-7.74 (1H, m).

- 5 2) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250mg, 0.76ミリモル) のアセトニトリル (15ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (144mg, 0.76ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (218mg, 1.14ミリモル) および1-ヒドロキシ-
10 1H-ベンゾトリアゾール (116mg, 0.76ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.67mg, 70%) を得た。

mp 225-226°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1639, 1624.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.83 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.0, 9.6$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m),
20 6.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00-7.12 (1H, m), 7.20-7.60 (9H, m), 7.64-7.76 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 206

- 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバ
25 メート

(4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (237mg, 0.52ミリモル) のメタノール (1.25ml) 溶液に0.5Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液 (1.25ml, 0.62

ミリモル)を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(50 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(150 mg, 67%)を得た。

5 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1694, 1505.

mp 134-135°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 3.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 4.62-4.90 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.30-7.52 (2H, m), 7.56-7.72 (3H, m).

実施例 207

10 N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フェノキシ安息香酸(13.5 g, 63.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(11.

15 2 g, 69.3ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(10 g, 34.8ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50 ml)および水(50 ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。

20 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル(17.9 g, 100%)を褐色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1744, 1694, 1582, 1489, 1439.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 71.37; H, 5.70

25 Found: C, 71.11; H, 5.89.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 3.95 (2H × 4/5, s), 4.12-4.30 (2H, m), 5.62 (1H × 1/5, s), 7.02 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.04-7.30 (2H, m), 7.30-7.60 (4H, m), 7.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

2) 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル(15 g, 5

2. 8ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 2.11 g, 52.8ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (12.6 g, 52.8ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (15.4 g, 66%) を得た。

10 mp 77-78°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1582, 1489, 1437.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 67.87; H, 4.78

Found: C, 67.92; H, 4.89.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.94-7.04 (2H, m), 7.10-7.70 (11H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.39 g, 54.2ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.11 g, 108.5ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10 g, 25.9ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (12.0 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1713, 1584, 1487, 1447.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}F_3O_4$: C, 67.56; H, 5.22

Found: C, 67.46; H, 5.20

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.90–3.12 (4H, m), 3.90 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98–5.08 (1H, m), 6.90–7.40 (11H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.8 g, 26.6ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (26.6 ml, 53.2ミリモル) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (9.0 g, 81%) を得た。

mp 128–129°C

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1713, 1586, 1489, 1447.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}F_3O_4$: C, 66.34; H, 4.60

Found: C, 66.41; H, 4.58.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86–3.14 (3H, m), 5.10 (1H, s), 6.90–7.02 (3H, m), 7.02–7.22 (5H, m), 7.22–7.40 (3H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.0 g, 16.8ミリモル) のテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4.0 ml, 18.5ミリモル) とトリエチルアミン (3.5 ml, 25.2ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェ

ニル) -4- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) ・メチル) -1, 3-オキサゾ
リジン-2-オン (6.40 g, 92%) を得た。

mp 110-111°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1759, 1617, 1586, 1489.

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 66.82; H, 4.39; N, 3.39

Found: C, 66.78; H, 4.25; N, 3.14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.50 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.22 (1H, s), 5.77
(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.96-7.04 (4H, m), 7.04-7.20 (4H, m), 7.30-7.44 (3H,
m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

10 6) (4RS, 5SR) -5- (4-フェノキシフェニル) -4- ((4- (トリフル
オロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.0 g, 1
4.5ミリモル) のエタノール (100ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶
液 (9.0ml, 72ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、
水 (300ml) で希釈し、酢酸エチル (300ml \times 2) で抽出した。抽出液を
15 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2S
R) -2-アミノ-1- (4-フェノキシフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル)
フェニル) -1-プロパノール (4.21 g, 75%) を無色油状物として得た。ま
た一部を塩酸塩としてエタノール-エーテルから再結晶し、元素分析値を測定した。
IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1584, 1489, 1443, 1418.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 61.82; H, 5.04; N, 3.28

Found: C, 61.83; H, 5.26; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 14.2, 10.2$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 14.0,$
2.8 Hz), 3.20-3.36 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.90-7.20 (6H, m),
7.20-7.42 (5H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

25 7) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (4-フェノキシフェニル) -3- (4-
(トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (400mg, 1.03ミリ
モル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (1
96mg, 1.03ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル)
カルボジイミド・塩酸塩 (247mg, 1.55ミリモル) および1-ヒドロキシ-

1 H-ベンゾトリアゾール (158 mg, 1.03 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへ

- 5 キサンから再結晶させて、表題化合物 (446 mg, 77%) を得た。

mp 184-185°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1537, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 70.83; H, 4.50; N, 2.50

Found: C, 70.65; H, 4.56; N, 2.44.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 4.76-4.94 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.95-7.50 (14H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 208

- 15 N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03 ミリモル)

- 20 の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (230 ml, 1.55 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて表題化合物 (472 mg, 88%) を
- 25 得た。

mp 134-135°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1584, 1489, 1445.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 71.66; H, 5.43; N, 2.70

Found: C, 71.50; H, 5.47; N, 2.43.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.58–2.78 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.30–4.48 (1H, m), 4.78–4.84 (1H, m), 5.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90–7.20 (10H, m), 7.20–7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

5 実施例 209

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 4-フェノキシ安息香酸 (10.4 g, 48.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (8.6 g, 53.6 ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (7.67 g, 26.8 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (12.9 g, 93%) を褐色油状物として得た。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1682, 1586, 1505, 1489.

- 20 Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 71.82; H, 5.67

Found: C, 71.63; H, 5.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.38 (3H, m), 3.95 (2H \times 5/6, s), 4.16–4.32 (2H, m), 5.60 (1H \times 1/6, s), 6.94–7.12 (4H, m), 7.12–7.28 (1H, m), 7.32–7.48 (2H, m), 7.72–7.80 (2H \times 1/6, m), 7.88–8.00 (2H \times 5/6, m).

- 25 2) 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (12 g, 42.2 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.69 g, 42.2 ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (10.1 g, 42.2 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液

を室温で4時間攪拌した。反応液を水(200 ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて
 5 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(14.0 g, 75%)を得た。

mp 67-68°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682, 1586, 1505, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 67.87; H, 4.78

Found: C, 67.88; H, 4.89.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.12-7.26 (1H, m), 7.30-7.48 (4H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

3) 塩化亜鉛(7.39 g, 54.2ミリモル)のジエチルエーテル(150 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(4.11 g, 108.5ミリモル)を加えて
 15 室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(12 g, 27.1ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水
 20 (200 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(11.9 g, 99%)を無色油状物として得た。

25 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1618, 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 67.56; H, 5.22

Found: C, 67.40; H, 5.04.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.85 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.90-3.12 (3H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.94-7.04 (4H, m),

7.04-7.18 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

- 4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.5 g, 25.9ミリモル) のメタノール (40ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.9ml, 51.8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (9.65 g, 90%) を得た。

mp 140-141°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1590, 1489.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₉F₃O₄: C, 66.34; H, 4.60

- 15 Found: C, 66.36; H, 4.49.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.98-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.92-7.04 (4H, m), 7.04-7.30 (3H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz).

- 5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.0 g, 16.8ミリモル) のテトラヒドロフラン (180ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4.0ml, 18.5ミリモル) とトリエチルアミン (3.5ml, 25.2ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (6.40 g, 92%) を得た。

mp 162-163°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1617, 1591, 1508, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 66.82; H, 4.39; N, 3.39

Found: C, 66.94; H, 4.17; N, 3.39.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30–2.50 (2H, m), 4.20–4.32 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 5.80
 5 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.90–7.10 (4H, m), 7.10–7.22 (3H, m), 7.22–7.50 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

6) (4RS, 5SR)–5–(4-フェノキシフェニル)–4–((4-(トリフル
 オロメチル)フェニル)メチル)–1, 3-オキサゾリジン–2-オン (6.0 g, 1
 4.5ミリモル)のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶
 10 液 (9.0 ml, 72ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、
 水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エ
 チルーヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)–2-アミノ–1–(4-フェノ
 キシフェニル)–3–(4-(トリフルオロメチル)フェニル)–1-プロパノール (5.
 15 03 g, 90%) を得た。

mp 114–115°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 68.21; H, 5.20; N, 3.62

Found: C, 68.12; H, 5.27; N, 3.58.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 13.6,$
 20 2.8 Hz), 3.24–3.38 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.98–7.18 (5H, m),
 7.22–7.42 (6H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

7) (1RS, 2SR)–2-アミノ–1–(4-フェノキシフェニル)–3–(4–
 (トリフルオロメチル)フェニル)–1-プロパノール (400 mg, 1.03ミリ
 25 モル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (1
 96 mg, 1.03ミリモル) および1-エチル–3–(3-ジメチルアミノプロピル)
 カルボジイミド・塩酸塩 (297 mg, 1.55ミリモル) および1-ヒドロキシ–
 1H-ベンゾトリアゾール (158 mg, 1.03ミリモル) を加えて室温で終夜
 攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で

抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (520mg, 90%) を得た。

mp 205-210°C

5 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1599, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 70.83; H, 4.50; N, 2.50

Found: C, 70.59; H, 4.50; N, 2.57.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 11.0$ Hz), 3.06-3.24 (2H, m), 4.78-4.90 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96-7.20 (7H, m), 7.30-7.68 (11H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 210

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

15 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (206mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100mg, 0.53ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (153mg, 0.80ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (268mg, 90%) を得た。

mp 191-192°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1590, 1507, 1489, 1327.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 14.4, 3.4$ Hz), 3.42 (1H,

hrs), 4.64-4.84 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.80-5.96 (1H, m), 6.13 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 2 1 1

- 5 N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (230 ml, 1.55 mmol) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (416 mg, 78%) を
- 15 得た。

mp 133-134°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 71.66; H, 5.43; N, 2.70

Found: C, 71.84; H, 5.26; N, 2.69.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32-2.42 (2H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.04 (4H, m), 7.06-7.40 (7H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 2 1 2

- N-((1RS, 2SR)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド
- 25

1) 4-トリフルオロメチルアセトフェノン (57.8 g, 0.307 mol) とエタノール (1 ml) の炭酸ジエチル (300 ml) 溶液に水素化ナトリウム (24.5 g, 60%油性, 0.63 mol) を少量ずつ加えた。徐々に発熱するので、

氷冷し、その後室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えて反応を停止し、水(300ml)で希釈した後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1-5:1)で精製して、3-オキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸エチル(71.2g, 89%)を得た。

IR ν_{\max}^{Neat} cm^{-1} : 1744, 1696, 1431, 1325, 1202, 1132, 1069, 1017, 853.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H×0.62, t, $J = 7.8$ Hz, keto), 1.37 (3H×0.38, t, $J = 7.8$ Hz, enol), 4.04 (2H×0.62, s, keto), 4.25 (2H, ×0.62, q, $J = 7.8$ Hz, keto), 4.31 (2H, ×0.38, q, $J = 7.8$ Hz, enol), 5.75 (1H×0.38, s, enol), 7.28 (1H×0.62, s, keto), 7.70 (2H×0.38, d, $J = 8.0$ Hz, enol), 7.78 (2H×0.62, d, $J = 8.0$ Hz, keto), 7.90 (2H×0.38, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (2H×0.62, d, $J = 8.0$ Hz).

2) 3-オキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸エチル(38.2g, 0.147mol)と4-フルオロベンジルブロミド(25g, 0.13mol)、炭酸カリウム(36.6g, 0.26mol)、アセトニトリル(500ml)の混合液を60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水(500ml)を加えて酢酸エチル(500, 200ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1-10:1, ヘキサン:トルエン=1:1)で精製し、冷ヘキサンから結晶化させて、2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル(29.5g, 55%)を得た。

mp 52-53℃

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1723, 1692, 1514, 1323, 1231, 1130, 1067, 853, 824.

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_3$ として、

計算値: C, 61.96; H, 4.38

実測値: C, 61.97; H, 4.14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.31 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.10

(2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.88–8.03 (2H, m), 7.12–7.32 (2H, m), 7.71 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 3) 塩化亜鉛 (21.54 g, 158ミリモル) のエーテル (500ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (11.96 g, 316ミリモル) を加え、室温で30分攪拌し、析出した食塩をろ過した。ろ液の中に2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (28 g, 79ミリモル) のエーテル (200ml) 溶液を氷冷下、徐々に加え、室温で30分攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (500ml) に注ぎ、酢酸エチル (500ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (28 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1510.

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.51; H, 4.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.80–3.06 (3H, m), 3.15 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.11 (1H, brs), 6.84–7.06 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

- 4) (2RS, 3RS)-2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (27.5 g, 74.3ミリモル) のメタノール (300ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (150ml, 150ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (180ml) に注ぎ、酢酸エチル (300ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸 (22.45 g, 88%) を得た。

mp 120–121°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1713.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.56; H, 4.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90–3.10 (3H, m), 5.16 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.82–7.12 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (2RS, 3RS)–2–((4-フルオロフェニル)メチル)–3-ヒドロキシ–3–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸 (21.0 g, 61.35ミリモル) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (14.5 ml, 67.5ミリモル) およびトリエチルアミン (12.9 ml, 92ミリモル) を加えて3時間加熱還流した。反応液を水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)–4–((4-フルオロフェニル)メチル)–5–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)–1, 3-オキサゾリジン–2-オン (19.24 g, 92%) を得た。

mp 160–161°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1738, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

20 Found: C, 60.01; H, 3.99; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.34 (2H, m), 4.20–4.34 (1H, m), 5.11 (1H, s), 5.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.97 (4H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

6) (4RS, 5SR)–4–((4-フルオロフェニル)メチル)–5–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)–1, 3-オキサゾリジン–2-オン (18 g, 53.1ミリモル) のエタノール (300 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (19.9 ml, 159ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ

チルーヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (14.1 g, 85%) を得た。

mp 130-131°C

5 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1601, 1588.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.23; H, 4.72; N, 4.41.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz), 3.20-3.36 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.90-7.16 (4H, m),
10 7.52 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (282 ml, 1.87 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を
15 水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルーヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (614 mg, 91%) を得た。
mp 207-208°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.21; H, 4.46; N, 2.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (1H, dd, $J = 14.2, 10.4$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.39 (1H, s), 4.72-4.90 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04-7.60 (12H, m), 7.70-7.92 (3H, m).

25 実施例 213

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフ

ルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の
 アセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg,
 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル
 ボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H
 5 -ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌
 した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出
 した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチ
 ルーヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (430 mg, 62%) を得た。

10 mp 235-236°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1651, 1605, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.59; H, 4.25; N, 2.90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79 (1H, dd, $J = 14.2, 11.0$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14.2,$
 15 4.4 Hz), 3.75 (1H, s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 5.91 (1H, d,
 $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.10 (3H, m), 7.12-7.22 (3H, m), 7.40-7.80 (7H, m), 8.10
 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 214

N-((1RS, 2SR)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ
 20 -2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)シクロヘキサンカルボキサ
 ミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフ
 ルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の
 酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (288 ml,
 25 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。
 反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
 物を酢酸エチルーヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (550 mg, 90%)
 を得た。

mp 220-221°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645, 1510, 1329.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 65.07; H, 5.85; N, 3.22.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04-1.40 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.82-2.10 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.4, 4.6$ Hz), 4.34-4.50 (2H, m), 5.04 (1H, brs), 5.36 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 215

- 10 N-((1RS, 2SR)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド
 ((1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フェニル-n-酪酸 (236 mg, 1.44 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (450 mg, 68%) を得た。
- 20

mp 155-156°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645, 1537, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

- 25 Found: C, 67.98; H, 5.68; N, 3.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.44-2.60 (2H, m), 2.62-2.84 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86-7.14 (6H, m), 7.16-7.34 (3H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 216

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

- 5 1) 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル
- 3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)トルエン(7.43ml, 44ミリモル)の四塩化炭素(30ml)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(7.83g, 44ミリモル)と2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.2g)を加えて
- 10 30分間加熱還流した。反応液を冷却した後、不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンを得た。3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(9.07g, 40ミリモル)をジメトキシエタン(100ml)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(1.6g, 60%油性, 40ミリモル)を加えて
- 15 1時間攪拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンのジメトキシエタン(20ml)溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1-4:
- 20 1)で精製し、ヘキサンから結晶化させて、3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル(7.85g, 45%)を得た。

mp 60-61°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1723, 1684, 1590, 1325, 1275, 1231, 1200, 1134, 1096.

- 25 元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{O}_4$ として、計算値: C, 55.50; H, 3.96、実測値: C, 55.55; H, 3.83
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1$ Hz, 2.2 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

2) (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

無水塩化亜鉛 (4.09 g, 30ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 懸濁液に、水素化ほう素ナトリウム (2.53 g, 60ミリモル) を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.5 g, 15ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、1規定塩酸で反応を停止した。得られた混合物を酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-3:1) で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.5 g, 99%) を無色油状物として得た。

15 IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 1723, 1489, 1302, 1277, 1198, 1123, 1094.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.90-3.10 (3H, m), 3.90 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, br), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1$ Hz, 2.3 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.45 g, 14.8ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.8 ml, 29.6ミリモル) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (100 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5.39 g, 89%) を得た。

mp 88-90°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1694, 1489, 1277, 1206, 1127.

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{O}_4$ として、計算値: C, 53.15; H, 3.72、実測値: C, 53.26; H, 3.87

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1$ Hz, 2.6 Hz), 6.90-7.15 (4H, m), 7.20-7.35 (4H, m).

4) (4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5.39 g, 13.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (3.70 ml, 17.2ミリモル) とトリエチルアミン (2.59 ml, 18.6ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、3時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (10.0 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 - 1:1) で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて濾取して、(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.65 g, 87%) を得た。

mp 134-135°C

- 20 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3243, 1740, 1489, 1447, 1343, 1273, 1238, 1198, 1125, 1088.

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ として、計算値: C, 53.55; H, 3.49; N, 3.47、実測値: C, 53.56; H, 3.28; N, 3.48.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18-2.40 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.05 (1H, br s), 5.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 54.8$ Hz, 2.6 Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.20-7.50 (5H, m).

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.35 g,

10. 8ミリモル)のエタノール(20ml)溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液(5.39ml, 43.1ミリモル)を加えて6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール(3.61g, 89%)を得た。
- mp 96-97°C
- IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1611, 1588, 1489, 1308, 1196, 1119.
- 10 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ として、計算値: C, 54.05; H, 4.27; N, 3.71、実測値: C, 54.08; H, 4.34; N, 3.75.
- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.36 (1H, dd, $J = 13.6 \text{ Hz}, 10.2 \text{ Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J = 13.6 \text{ Hz}, 3.2 \text{ Hz}$), 3.20-3.40 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0 \text{ Hz}, 2.5 \text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).
- 15 6) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.280g (0.741ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14g (0.74ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.11g (0.74ミリモル)をアセトニトリル 10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14g (0.74ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 白色粉末 収量 0.373g 収率 92%
- mp 182-183°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$ δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H,

m), 2.67 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 10.9$ Hz, 14.9 Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.6 Hz), 3.71 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.60-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, $J = 5.6$ Hz, 11.0 Hz), 6.21 (1H, d, $J = 11.6$ Hz),
 5 6.95-7.18 (6H, m), 7.31-7.43 (5H, m); IR (KBr) 3270, 2940, 1640, 1537, 1198, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_4\text{NO}_3$: C, 63.56; H, 4.78; N, 2.56. Found: C, 63.51; H, 4.69; N, 2.52.

実施例 2 1 7

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)
 10 -1-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (7.8 g, 37.5ミリモル) の四塩化炭素 (80 ml) 溶液に N-プロモスクシンイミド (7.3
 15 3 g, 41.2ミリモル) および 2, 2'-アゾビス(イソプロピロニトリル) (300 mg, 1.87ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(4-フェノキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10.7 g, 37.5ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (120 ml) 溶
 20 液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.50 g, 37.5ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30分攪拌した。反応液の中に先に調製した 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で
 25 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、3-オキソ-3-(4-フェニルオキシフェニル)-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.92 g, 54%) を無色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.11

(2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.90-7.48 (11H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682, 1605, 1586, 1505, 1489, 1449, 1420.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{O}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 62.98; H, 4.59

5 Found: C, 62.84; H, 4.46.

2) 塩化亜鉛 (5.34 g, 39.2ミリモル) のジエチルエーテル (120 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.97 g, 78.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-フェニルオキシフェニル)-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9.61 g, 19.6ミリモル) のジエチルエーテル (60 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ) フェニル)-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (6.50 g, 67%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.10 (4H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.92-7.42 (13H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725, 1611, 1590, 1507, 1489, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{O}_5$: C, 63.41; H, 4.91

Found: C, 63.32; H, 4.97.

25 3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ) フェニル)-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (6.14 g, 12.5ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.5 ml, 25.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (2

00 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、

(2RS, 3RS) - 3-ヒドロキシ-3- (4- (フェニルオキシ) フェニル) - 2- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)

5 プロピオン酸 (4.51 g, 89%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.94-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.87 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.40 (13H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1711, 1613, 1590, 1508, 1489.

mp 109-110°C

10 Anal. Calcd for C₂₄H₂₀F₄O₅: C, 62.07; H, 4.34

Found: C, 62.09; H, 4.42.

4) (2RS, 3RS) - 3-ヒドロキシ-3- (4- (フェニルオキシ) フェニル) - 2- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (4.3 g, 10.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml)

15 1) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.52 ml, 11.7ミリモル) と トリエチルアミン (2.23 ml, 16.0ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、 (4RS, 5SR) - 5- (4- (フェニルオキシ) フェニル) - 4- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.92 g, 80%) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24-2.44 (2H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 5.08 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86-7.20 (8H, m), 7.22-7.42 (5H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1759, 1612, 1590, 1508, 1489.

mp 90-91°C

Anal. Calcd for C₂₄H₁₉F₄NO₄: C, 62.47; H, 4.15; N, 3.04

Found: C, 62.54; H, 4.05; N, 3.04.

- 5) (4RS, 5SR)-5-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-4-(3-
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-
-オキサゾリジン-2-オン (3.7 g, 8.02ミリモル) のエタノール (10m
5 1) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.0ml, 40ミリモル) を加え、
4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (1
00ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS,
2SR)-2-アミノ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-3-(3-((1, 1,
10 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (3.05
g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-2.00 (2H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz), 2.88
(1H, dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz), 3.22-3.38 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz),
5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.98-7.18 (8H, m), 7.28-7.42 (5H, m).

- 15 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1611, 1590, 1507, 1489, 1449.

mp 85-86°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 63.44; H, 4.86; N, 3.22

Found: C, 63.44; H, 4.76; N, 3.22.

- 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-
20 3-(3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プ
ロパノール (300mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (16ml) 溶液
に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (130m
g, 0.69ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル
ボジイミド・塩酸塩 (198mg, 1.03ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H
25 -ベンゾトリアゾール (106mg, 0.69ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌
した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出
した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサ
ンから再結晶させて、表題化合物 (285mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–2.10 (2H, m), 2.12–2.28 (2H, m), 2.60–2.72 (2H, m), 2.8 (1H, dd, $J = 14.8, 10.4$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 14.8, 4.0$ Hz), 3.53 (1H, s), 4.60–4.80 (1H, m), 5.02 (1H, s), 5.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 5.90–6.00 (1H, m), 6.23 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.90–7.20 (12H, m), 7.22–7.48 (4H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1590, 1507, 1489, 1449.

mp 95–96°C

実施例 218

N-((1R, 2S)-2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 4-フルオロアセトフェノン (13.8 g, 100ミリモル) のN, N-ジメチルアセトアミド (100ml) 溶液に4-クロロ-3-エチルフェノール (15.6 g, 100ミリモル) および炭酸カリウム (16.6 g, 120ミリモル) を加え、10時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300ml) で希釈し、酢酸エチル (300ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) アセトフェノン (24.2 g, 88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.58 (3H, s), 2.74 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.94–7.04 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90–8.00 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1682, 1595, 1574, 1503, 1472.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$: C, 69.95; H, 5.50

Found: C, 69.93; H, 5.65

2) 4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) アセトフェノン (24.2 g, 88.2ミリモル) の炭酸ジエチル (100ml) 溶液にエタノール (0.3

m l) を加え、氷冷下水素化ナトリウム (60%油性, 7.06 g, 176 ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。

反応液に6規定塩酸を加えクエンチし、水 (300 ml) を加え酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 1 - 5 : 1) で精製し3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (29.3 g, 96%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08-1.20 (6H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 3.95 (2H × 7/8, s), 4.14-4.30 (2H, m), 5.60 (1H × 1/8, s), 6.80-6.90 (1H, m), 6.92-7.04 (3H, m), 7.32 (1H × 1/8, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H × 7/8, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H × 1/8, d, J = 9.2 Hz), 7.93 (2H × 7/8, d, J = 9.2 Hz).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1744, 1682, 1595, 1576, 1505, 1472, 1410.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₉F₅ClO₄: C, 65.80; H, 5.52
Found: C, 65.98; H, 5.53.

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン (6.0 g, 28.8 ミリモル) の四塩化炭素 (60 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (5.65 g, 31.7 ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (237 mg, 1.44 ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) -α-プロモトルエンを調製した。3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10 g, 28.8 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.15 g, 28.8 ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) -α-プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、3-(4

- ((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル) -3-オキソ-2- ((3-
 ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピ
 オン酸エチル (9.26 g, 58%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.74
 5 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
 4.56 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.2, 2.8$ Hz), 6.83 (1H, dd,
 $J = 8.6, 3.0$ Hz), 6.90-7.38 (8H, m), 7.90-8.00 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682, 1595, 1576, 1505, 1472.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{O}_5$: C, 60.82; H, 4.56

10 Found: C, 60.79; H, 4.38.

4) 塩化亜鉛 (4.44 g, 32.6ミリモル) のジエチルエーテル (100m
 l) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.46 g, 65.1ミリモル) を加えて室
 温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3- (4- ((4-クロロ-3-エチル
 フェニル) オキシ) フェニル) -3-オキソ-2- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラ
 15 フルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9.0 g, 1
 6.3ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌
 した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (150ml) を
 加え、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で
 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム
 20 クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3R
 S) -3- (4- ((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル) -3-ヒドロ
 キシ-2- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル)
 メチル) プロピオン酸エチル (6.79 g, 75%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.72
 25 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.90-3.10 (4H, m), 3.90 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.93 (1H,
 brs), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.82-7.10
 (6H, m), 7.20-7.42 (4H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1726, 1611, 1588, 1507, 1474.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClF}_4\text{O}_6$: C, 60.60; H, 4.90

Found: C, 60.53; H, 4.90.

5) (2RS, 3RS)-3-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.6 g, 11.9ミリモル).

- 5 のメタノール (30 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11.9 ml, 23.8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.28 g, 84%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.92-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.10 (6H, m), 7.20-7.40 (4H, m).

- 15 IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1611, 1599, 1507, 1472.

mp 75-76°C

Anal. Calcd for C₂₆H₂₃ClF₄O₅: C, 59.27; H, 4.40

Found: C, 59.22; H, 4.43.

- 6) (2RS, 3RS)-3-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.18 g, 9.83ミリモル) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.33 ml, 10.8ミリモル) とトリエチルアミン (2.06 ml, 14.8ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-4-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.18 g, 9.83ミリモル) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.92-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.10 (6H, m), 7.20-7.40 (4H, m).

シ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.56 g, 89%)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.20-2.44 (2H, m), 2.73 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.18-4.32 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.90
5 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz), 6.88-7.20 (5H, m), 7.22-7.44 (5H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1612, 1588, 1508, 1472.

mp 100-101°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{NO}_4$: C, 59.61; H, 4.23; N, 2.67

10 Found: C, 59.67; H, 4.27; N, 2.76.

7) (4RS, 5SR) -5-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル) -4-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.3 g, 8.21ミリモルのエタノール (20 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.13 ml, 41.1ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル) -3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) -1-プロパノール (3.64 g, 89%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.72 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz), 6.88-7.18 (6H, m), 7.28-7.40 (4H, m).

25 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1611, 1586, 1505, 1472, 1412.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_3$: C, 60.31; H, 4.86; N, 32.81

Found: C, 60.31; H, 5.18; N, 2.85.

8) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル) -3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ)

- フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.60ミリモル) のアセトニトリル (16 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (114 mg, 0.60ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (174 mg, 0.91ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (92 mg, 0.60ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (318 mg, 79%) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.84 (5H, m), 3.02 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.50-3.90 (1H, br), 4.60-4.78 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.60-6.22 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.84-7.20 (9H, m), 7.28 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz).
- IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1613, 1588, 1505, 1472, 1453.
- mp 116-117°C
- Anal. Calcd for C₃₇H₃₄ClF₄N₄: C, 66.51; H, 5.13; N, 2.10
- Found: C, 66.22; H, 5.24; N, 2.25.

実施例 219

- 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチルカルバメート
- 1). 2-アミノ-4-メチルピリジン (100 g, 925ミリモル) の42%テトラフルオロほう酸 (400 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (64 g, 927ミリモル) の水 (100 ml) 溶液を内温が10°Cを超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45°Cで30分攪拌後、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-4-メチルピリジン (48 g) を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632ミリモ

ル)の水(1.2 L)溶液を80℃まで加熱し、2-フルオロ-4-メチルピリジン(48 g)を加え、1時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200 mlになるまで濃縮し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、2-フルオロ-4-ピリジンカルボン酸(19.8 g, 32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3100, 1730, 1620.

mp 258–260℃

10 Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_4\text{FNO}_2$: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 50.77; H, 2.80; N, 10.04.

2) 2-フルオロ-4-ピリジンカルボン酸(10 g, 70.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(12.7 g, 78.0ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩(11.2 g, 39.0ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に1規定塩酸(200 ml)を加え、酢酸エチル(200 ml \times 2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、ヘキサンから再結晶させて3-(2-フルオロ-4-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル(7.32 g, 49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.40 (3H, m), 3.98 (2H \times 1/5, s), 4.18–4.40 (2H, m), 5.76 (1H \times 4/5, s), 7.26 (1H \times 4/5, s), 7.40 (1H \times 1/5, s), 7.50 (1H \times 4/5, d, $J = 7.4$ Hz), 7.63 (1H \times 1/5, d, $J = 7.4$ Hz), 8.32 (1H \times 4/5, d, $J = 7.0$ Hz), 8.43 (1H \times 1/5, d, $J = 7.0$ Hz), 12.44 (1H \times 4/5, s).

25 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1705, 1651, 1607, 1563.

mp 66–67℃

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63

Found: C, 56.92; H, 4.69; N, 6.82.

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(3.80 g, 1

8. 2ミリモル) の四塩化炭素 (50 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (3.54 g, 19.9ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (136 mg, 0.83ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3.5 g, 16.6ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (35 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.66 g, 16.6ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (5 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1) で精製し、3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.78 g, 69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.44-4.56 (1H, m), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 7.00-7.38 (5H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740, 1703, 1607, 1588, 1566.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.44; H, 3.76; N, 3.55.

4) 塩化亜鉛 (3.12 g, 22.9ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.74 g, 45.8ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.78 g, 11.5ミリモル) のジエチルエーテル (30 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2)

で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、3-（2-フルオロピリジン-4-イル）-3-ヒドロキシ-2-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）プロ
 5 ピオン酸エチル（（2RS, 3RS）体：（2RS, 3SR）体＝9：1, 4.05 g, 84%）を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92-1.06 (3H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.54 (1H, dd, J = 2.6 Hz), 3.90-4.04 (2H, m), 4.77 (1H×1/10, dd, J = 8.8, 3.4 Hz), 5.13 (1H×9/10, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.30 (7H, m), 8.16-8.24
 10 (1H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1728, 1615, 1588, 1572, 1487.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₅NO₄: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.37; H, 4.39; N, 3.35.

5) (2RS, 3RS)-3-（2-フルオロピリジン-4-イル）-3-ヒドロキシ-
 15 2-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（3.8 g, 9.06ミリモル, (2RS, 3RS)体：(2RS, 3SR)体＝9：1）のメタノール（20ml）溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液（9.1ml, 18.2ミリモル）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル（200ml×2）で抽出した。抽出液
 20 を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、（2RS, 3RS）-3-（2-フルオロピリジン-4-イル）-3-ヒドロキシ-2-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）プロピオン酸（2.14 g, 60%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.74-2.92 (1H, m), 2.98-3.16 (2H, m), 5.18 (1H, d, J = 3.2
 25 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.2 Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1717, 1615, 1588, 1570.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₅NO₄: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.20; H, 3.51; N, 3.58.

- 6) (2RS, 3RS) -3-(2-フルオロピリジン-4-イル) -3-ヒドロキシ-
2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロ
ピオン酸 (2.0 g, 5.11ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液
5 に、ジフェニルホスホリルアジド (1.21 ml, 5.62ミリモル) とトリエチ
ルアミン (1.07 ml, 7.67ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応
液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。
抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
ン:酢酸エチル=1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4
RS, 5SR) -5-(2-フルオロピリジン-4-イル) -4-((3-(1, 1, 2,
2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
10 (1.36 g, 69%) を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 14.0,
15 4.4 Hz), 4.28-4.42 (1H, m), 5.49 (1H, s), 5.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91
(1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.90-7.40 (6H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.2 Hz).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1771, 1615, 1588, 1574, 1489.

mp 118-119°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₅N₂O₃: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

- 20 Found: C, 52.70; H, 3.20; N, 7.20.

- 7) (4RS, 5SR) -5-(2-フルオロピリジン-4-イル) -4-((3-(1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジ
ン-2-オン (1.25 g, 3.22ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液
に二炭酸ジ-*t*-ブチル (0.84 g, 3.86ミリモル) およびジメチルアミノピ
25 リジン (39 mg, 0.32ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に
水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチ
ル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR) -5-(2-フルオロピリジン-

4-イル) -2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (1.41 g, 89%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 2.60 (1H, dd, J = 14.2, 8.8 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 14.2, 4.6 Hz), 4.82-4.98 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.73 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.98-7.20 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.2 Hz).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1821, 1726, 1615, 1588, 1574, 1489, 1416.

10 mp 113-114°C

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₅N₂O₅: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.10; H, 4.21; N, 5.72.

8) (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (1.30 g, 2.66ミリモル)のメタノール (7ml) 溶液に0.5規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (6.39ml, 3.19ミリモル)を加え室温で10分攪拌した。反応液に水 (50ml)を加えて酢酸エチル (50ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル

20 ーヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.08 g, 88%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 3.82-4.10 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.01 (1H, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.12 (4H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.0 Hz).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1752, 1694, 1615, 1570, 1512, 1489, 1449, 1412.

25 mp 143-144°C

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₅N₂O₄: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.32; H, 4.86; N, 6.07.

実施例 220

N-((1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-

1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

- 1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート(0.8g, 1.73ミリモル)にトリフル
 5 オロ酢酸(10ml)を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、
 10 残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(0.59g, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (1H, dd, $J = 13.6, 10.6$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz), 3.32-3.48 (1H, m), 4.79 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.92 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.92-7.40 (6H, m), 8.24 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

- 15 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1613, 1588, 1568, 1487, 1449, 1410.

mp 119-120°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

Found: C, 52.91; H, 4.08; N, 7.60.

- 2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-
 20 (3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(300mg, 0.83ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(156mg, 0.83ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(238mg, 1.24ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア
 25 ゴール(127mg, 0.83ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(347mg, 79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–2.08 (2H, m), 2.10–2.26 (2H, m), 2.60–2.72 (2H, m), 2.80–2.92 (2H, m), 4.40–4.70 (2H, m), 5.11 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.90–6.10 (2H, m), 6.24 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.92–7.38 (9H, m), 8.08 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

5 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1636, 1615, 1588, 1570, 1516, 1449, 1412.

mp 159–160°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 62.73; H, 4.78; N, 5.23

Found: C, 62.64; H, 4.80; N, 5.37.

実施例 2 2 1

10 1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 R S) -2- (6-フルオロピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシ-1- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチルカルバメート

1) 2-アミノ-6-メチルピリジン (75 g, 693ミリモル) の42%テトラフルオロほう酸 (291 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (47.8 g, 693ミリ
15 モル) の水 (100 ml) 溶液を内温が10°Cを超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45°Cで30分攪拌後、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300 ml
×2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-6-メチルピリジン (27.9 g) を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632
20 ミリモル) の水 (1.2 L) 溶液を80°Cまで加熱し、2-フルオロ-6-メチルピリジン (27.9 g) を加え、4時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200 mlになるまで濃縮し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、6-フルオロ-2-ピリジンカルボン酸 (5.8
4 g, 14%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.26 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.36 (1H, s), 8.00–8.30 (1H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3100, 1730, 1620.

mp 248–250°C

Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_4\text{FNO}_2$: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 51.10; H, 2.81; N, 9.87.

2) 6-フルオロ-2-ピリジンカルボン酸 (15.0 g, 106.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (19.0 g, 116.9ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (16.8 g, 58.5ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に1規定塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(6-フルオロ-2-ピリジル) - 3-オキソプロピオン酸エチル (20.16 g, 90%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.40 (3H, m), 4.13 (2H × 2/3, s), 4.14-4.34 (2H, m), 6.30 (1H × 1/3, s), 6.96-7.04 (1H × 1/3, m), 7.12-7.24 (1H × 2/3, m), 7.78-8.04 (2H, m), 12.32 (1H × 1/3, s).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1744, 1709, 1651, 1593, 1578, 1453.

Anal. Calcd for C₁₀H₁₀FN₃O₃: C, 56.87; H, 4.77

15 Found: C, 56.74; H, 4.73

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン (7.51 g, 35.6ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (7.60 g, 42.7ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (290 mg, 1.78ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) -α-プロモトルエンを調製した。3-(6-フルオロピリジン-2-イル) -3-オキソプロピオン酸エチル (7.51 g, 35.6ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (70 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.42 g, 35.6ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) -α-プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1 : 1) で精製し、3-(6-

フルオロピリジン-2-イル)-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフル
 オロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(7.74 g, 52%)を
 無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 9.0 Hz), 3.20-3.44 (2H, m), 4.11 (2H, q,
 5 J = 9.0 Hz), 4.98 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.32
 (5H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1732, 1705, 1593, 1453.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₅NO₄: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.55; H, 3.92; N, 3.51.

10 4) 塩化亜鉛(4.19 g, 30.7ミリモル)のジエチルエーテル(100 m
 1)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.33 g, 61.4ミリモル)を加えて室
 温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-フルオロピリジン-2-イル)
 -3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メ
 チル)プロピオン酸エチル(6.41 g, 15.4ミリモル)のジエチルエーテル
 15 (50 ml)溶液を-78℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加
 えてクエンチし、更に水(100 ml)を加え、酢酸エチル(200 ml×2)で
 抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後
 減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エ
 チル=4:1)で精製し、3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-
 20 2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロ
 ピオン酸エチル((2RS, 3RS)体:(2RS, 3SR)体=6:1, 5.7
 0 g, 88%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96-1.00 (3H, m), 2.87 (1H, dd, J = 5.0 Hz), 2.96-3.14
 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.90-4.04 (2H, m),
 25 4.76 (1H×1/7, dd, J = 9.6, 4.4 Hz), 5.00-5.08 (1H×6/7, m), 5.89 (1H, tt,
 J = 53.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.36 (5H, m), 7.70-7.86
 (1H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1728, 1607, 1578, 1454.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₅NO₄: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.34; H, 4.37; N, 3.29.

5) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-
2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロ
ピオン酸エチル (5.5 g, 13.1ミリモル, (2RS, 3RS)体:(2RS,
5 3SR)体=6:1)のメタノール (25ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム
水溶液 (13.1ml, 26.2ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。反応
液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200ml×2)で抽出した。抽出
液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(6-
10 フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラ
フルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.82 g, 74%)を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 14.0,$
9.0 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 5.12 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0,$
15 3.0 Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.04 (3H, m), 7.18 (1H, d,
 $J = 7.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.2, 2.2$ Hz), 7.70-7.82 (1H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1609, 1580, 1489, 1456.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

20 Found: C, 52.16; H, 3.57; N, 3.57.

6) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-
2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロ
ピオン酸 (3.6 g, 9.20ミリモル)のテトラヒドロフラン (90ml)溶液
に、ジフェニルホスホリルアジド (2.18ml, 10.1ミリモル)とトリエチ
25 ルアミン (1.93ml, 13.8ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応
液を放冷後、水 (200ml)を加えて酢酸エチル (100ml×2)で抽出した。
抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
ン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4

RS, 5 RS) -5- (6-フルオロピリジン-2-イル) -4- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.34 g, 65%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.14 (1H, dd, J = 13.6, 9.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 4.36-4.50 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.26-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.86-8.00 (1H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1767, 1607, 1584, 1489, 1458, 1447.

mp 118-119°C

10 Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₉N₂O₃: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.60; H, 3.31; N, 7.35.

7) (4 RS, 5 RS) -5- (6-フルオロピリジン-2-イル) -4- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.2 g, 5.67ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 15 二炭酸ジ-t-ブチル (1.48 g, 6.80ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (70 mg, 0.57ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル 20 -ヘキサンから再結晶させて (4 RS, 5 RS) -5- (6-フルオロピリジン-2-イル) -2-オキソ-4- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.59 g, 94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 14.2, 5.8 Hz), 4.97-5.08 (1H, m), 5.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.53 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.4, 2.6 Hz), 7.80-7.94 (1H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1823, 1728, 1607, 1584, 1460, 1447.

mp 96-97°C

Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}F_5N_2O_5$: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.14; H, 4.25; N, 5.78.

- 8) (4RS, 5RS) -5-(6-フルオロピリジン-2-イル) -2-オキソ-4-
 5 ((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-
 オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.40 g, 4.91 ミ
 リモル) のメタノール (12 ml) に 0.5 N 水酸化ナトリウムのメタノール溶液
 (11.8 ml, 5.90 ミリモル) を加え室温で 10 分攪拌した。反応液に水 (5
 0 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で
 10 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキ
 サンから再結晶させて表題化合物 (1.92 g, 84%) を得た。

- 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.37 (9H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 13.6, 5.0$ Hz), 2.85 (1H,
 dd, $J = 13.6, 9.0$ Hz), 4.08-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.88-5.02
 (2H, m), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz),
 15 6.90-7.10 (3H, m), 7.10-7.32 (2H, m), 7.70-7.86 (1H, m).

IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1682, 1607, 1576, 1532, 1487, 1454.

mp 140-141°C

Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}F_5N_2O_4$: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.27; H, 4.71; N, 6.12.

20 実施例 222

- N-(1RS, 2RS) -2-(6-フルオロピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシ-
 1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
 ル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS) -2-(6-フルオロピリジン-2-
 25 イル) -2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フ
 ェニル) メチル) エチルカルバメート (1.6 g, 3.46 ミリモル) にトリフル
 オロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1
 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽
 出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、

(1 R S, 2 R S) - 2-アミノ-1- (6-フルオロピリジン-2-イル) - 3- (3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 1-プロパノール (1. 3 g, 100%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.47 (1H, dd, J = 13.8, 10.0 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 13.8, 3.4 Hz), 3.40-3.54 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.96-7.18 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.78-7.92 (1H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1755, 1607, 1578, 1489, 1454.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅F₅N₂O₂: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

10 Found: C, 53.19; H, 4.40; N, 7.51.

2) (1 R S, 2 R S) - 2-アミノ-1- (6-フルオロピリジン-2-イル) - 3- (3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 1-プロパノール (300 mg, 0.83ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (156 mg, 0.83ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (238 mg, 1.24ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (127 mg, 0.83ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸
15 マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (293 mg, 66%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.92-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 14.6, 5.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 9.8 Hz), 4.66-4.82 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.02-5.10 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.02 (1H, m), 6.18-6.32 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.00-7.30 (7H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.4, 2.2 Hz), 7.76-7.90 (1H, m).

25 IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1607, 1578, 1516, 1454.

mp 151-152°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₅N₂O₃ · 0.2H₂O: C, 62.73; H, 4.78; N, 5.23

Found: C, 62.75; H, 4.75; N, 5.31.

実施例 2 2 3

1, 1'-ジメチルエチル (1RS, 2SR) -2-(6-フルオロピリジン-3-イル)
-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル)
5 メチル) エチルカルバメート

1) 2-アミノ-5-メチルピリジン (75 g, 693ミリモル) の42%テトラ
フルオロぼう酸 (291ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (47.8 g, 693ミリ
モル) の水 (100ml) 溶液を内温が10℃を超えないようにドライアイス-ア
セトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45℃で30分攪拌後、8規定水酸
10 化ナトリウム水溶液 (100ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300ml
×2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-5-
メチルピリジン (30.4 g) を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632
ミリモル) の水 (1.2 L) 溶液を80℃まで加熱し、2-フルオロ-5-メチルピ
リジン (30.4 g, 274ミリモル) を加え、4.5時間加熱還流した。反応液
15 から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200mlになるまで濃縮し、6規定塩酸
をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、6-フルオロ-3-ピリジ
ンカルボン酸 (10.58 g, 11%) を得た。

mp 151-152℃

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3100, 1730, 1620.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_4\text{FNO}_2$: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 50.78; H, 2.72; N, 9.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.40-8.52 (1H, m), 8.90-9.04
(1H, m).

2) 6-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (9.5 g, 67.3ミリモル) のテ
25 トラヒドロフラン (150ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾー
ル (12.0 g, 74.1ミリモル) を加え、80℃で10分攪拌した。反応液を
室温まで冷却後マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10.6 g, 37.0ミリ
モル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100ml) および水
(100ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液

を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(6-フルオロピリジン-3-イル) -3-オキソプロピオン酸エチル (9.74 g, 68%) を褐色油状物として
5 得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1634, 1593, 1485.

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{F}$: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63

Found: C, 56.79; H, 4.78; N, 6.84.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H × 5/7, t, $J = 7.0$ Hz), 1.35 (3H × 2/7, t, $J = 7.4$
10 Hz), 3.99 (2H × 5/7, s), 4.16-4.36 (2H, m), 5.65 (1H × 2/7, s), 6.96-7.10 (1H, m), 8.16 (1H × 2/7, td, $J = 9.0, 3.8$ Hz), 8.39 (1H × 5/7, td, $J = 9.0, 3.8$ Hz), 8.64 (1H × 2/7, d, $J = 3.8$ Hz), 8.81 (1H × 5/7, d, $J = 3.8$ Hz).

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン (15 g, 72.1 ミリモル) のクロロホルム (200 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (1
15 4.11 g, 79.3 ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (590 mg, 3.60 ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、水 (100 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1
20 0 : 1) で精製し、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) - α -プロモトルエン (19.4 g, 純度56%, 53%) を得た。本化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

4) 3-(6-フルオロピリジン-3-イル) -3-オキソプロピオン酸エチル (3.83 g, 18.1 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液に水素
25 化ナトリウム (60%油性, 725 mg, 18.1 ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) - α -プロモトルエン (9.30 g, 純度56%, 18.1 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽

出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン-トルエン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、3-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-オキソ-2-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（6.67 g, 88%）を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1590, 1487.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.56; H, 4.13; N, 3.51.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.36 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 6.98-7.20 (4H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 8.35 (1H, td, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

5) 塩化亜鉛（4.25 g, 31.2ミリモル）のジエチルエーテル（100 ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（2.36 g, 62.3ミリモル）を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-オキソ-2-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（6.50 g, 15.6ミリモル）のジエチルエーテル（50 ml）溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水（100 ml）を加え、酢酸エチル（200 ml \times 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-1：1）で精製し、（2RS, 3RS）-3-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-ヒドロキシ-2-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（（1RS, 2SR）体：（1RS, 2RS）体＝10：1, 5.15 g, 79%）を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1601, 1487.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 54.19; H, 4.35; N, 3.33

Found: C, 54.10; H, 4.20; N, 3.39.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H \times 10/11, t, $J = 7.0$ Hz), 1.02 (3H \times 1/11, t, $J =$

7.4 Hz), 2.80-3.16 (3H, m), 3.23 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.84-4.00 (2H, m), 4.80-4.90 (1H \times 1/11, m), 5.09 (1H \times 10/11, s), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.86 (1H, td, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 8.16-8.24 (1H, m).

- 5 6) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.0 g, 11.9ミリモル, (2RS, 3SR)体:(2RS, 3RS)体=10:1)のメタノール(20ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(11.9ml, 23.8ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.75 g, (2RS, 3SR)体:(2RS, 3RS)体=10:1, 80%)をアモルファスとして得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1607, 1593, 1487.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.13; H, 3.43; N, 3.57.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.12 (3H, m), 4.85 (1H \times 1/11, d, $J = 5.2$ Hz), 5.10 (1H \times 10/11, s), 6.88-7.12 (4H, m), 7.22 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.87 (1H, td, $J = 7.6, 2.2$ Hz), 8.14 (1H, s).

- 7) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.6 g, 9.20ミリモル, (2RS, 3SR)体:(2RS, 3RS)体=10:1)のテトラヒドロフラン(90ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2.18ml, 10.1ミリモル)とトリエチルアミン(1.93ml, 13.8ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(100ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、

飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、（4RS, 5SR）-5-（6-フルオロピリジン-3-イル）-4-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（3.31 g, （4RS, 5SR）体：（4RS, 5RS）体＝10：1, 93%）をアモルファスとして得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1767, 1603, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.46; H, 3.55; N, 7.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.38 (1H, s), 4.04-4.20 (1H \times 1/11, m), 4.28-4.42 (1H \times 10/11, m), 5.25 (1H \times 1/11, s), 5.29 (1H \times 10/11, s), 5.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.86-7.18 (4H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.60-7.78 (1H \times 1/11, m), 7.85 (1H \times 10/11, td, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 8.02 (1H \times 1/11, s), 8.22 (1H \times 10/11, s).

8) （4RS, 5SR）-5-（6-フルオロピリジン-3-イル）-4-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（3.10 g, 7.98ミリモル）のアセトニトリル（30ml）溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル（2.09 g, 9.58ミリモル）およびジメチルアミノピリジン（97mg, 0.80ミリモル）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水（50ml）を加えて酢酸エチル（50ml \times 2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（4RS, 5SR）-5-（6-フルオロピリジン-3-イル）-2-オキソ-4-（（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル（2.55 g, 65%）を得た。

mp 138-139°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1821, 1725, 1603.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.14; H, 4.41; N, 5.77.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 2.06 (1H, dd, $J = 14.2, 9.6$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 4.82-4.96 (1H, m), 5.72 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.52-6.62 (2H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 6.94-7.04 (1H, m), 7.04-7.20 (1H, m), 7.53 (1H, td, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

9) (4RS, 5SR) -5-(6-フルオロピリジン-3-イル) -2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.40 g, 4.91 ミリモル) のメタノール (12 ml) に 0.5 N 水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (11.8 ml, 5.90 ミリモル) を加え室温で 10 分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.98 g, 87%) を得た。

15 mp 128-129°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694, 1601, 1487.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.49; H, 5.01; N, 6.23.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (9H, s), 2.62-2.90 (2H, m), 3.92 (1H, brs), 3.98-4.16 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.94 (1H, s), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.80-7.92 (1H, m), 8.21 (1H, s).

実施例 224

N-((1RS, 2SR) -2-(6-フルオロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチル) -4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR) -2-(6-フルオロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチルカルバメート (1.0 g, 2.16 ミリモル) にトリフル

オロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフル

5 ノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル)-1-プロパノール (750 mg, 96%) を得た。

mp 103-104°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1597, 1485, 1449, 1399.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

10 Found: C, 52.97; H, 4.17; N, 7.84.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (1H, dd, $J = 13.4, 10.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.88 (1H, td, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 8.23 (1H, s).

15 2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル)-1-プロパノール (191 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79ミリ

20 モル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (130 mg, 4

25 8%) を得た。

mp 148-149°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1640, 1626, 1601, 1514, 1485.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: C, 60.68; H, 3.77; N, 5.24

Found: C, 60.87; H, 3.87; N, 5.11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 4.02 (1H, brs), 4.64-4.82 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.70 (9H, m), 7.78-7.90 (1H, m), 7.97 (1H, td, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.2$ Hz),
 5 8.26 (1H, s).

実施例 2 2 5

N-((1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 10 ((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (193 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸
 15 塩 (153 mg, 0.80ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、
 20 表題化合物 (232 mg, 82%) を得た。

mp 140-142°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1597, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 4.26 (1H, brs), 4.58-4.74 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz),
 25 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.10-6.24 (1H, m), 6.90-7.22 (7H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.94 (1H, td, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 8.23 (1H, s).

実施例 2 2 6

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-

(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム (キラルセルOD、50mmID×500mL) を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割 (移動層: ヘキサン/エタノール=9

5 /1) した後、エタノールより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S) 体

mp 239-240°C; $[\alpha]_D^{20} +37.3^\circ$ (c = 0.507, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200MHz)
 δ 2.85 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.0 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 13.8 Hz),
 4.72-4.87 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.79 (1H, br d, J = 8.8 Hz),
 10 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.30-7.57 (10H, m), 7.77-7.88
 (2H, m); IR (KBr) 3268, 1638, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1123, 1069, 831
 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.30;
 H, 4.27; N, 2.76.

(1S, 2R) 体

15 mp 238-239°C; $[\alpha]_D^{20} -37.9^\circ$ (c = 0.508, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200MHz)
 δ 2.85 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 14.2 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 13.7 Hz),
 4.72-4.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.90 (1H, br d, J = 9.6 Hz),
 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.0 Hz), 7.29-7.57 (10H,
 m), 7.79-7.88 (2H, m); IR (KBr) 3279, 1638, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163,
 20 1123, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00.
 Found: C, 69.28; H, 4.50; N, 2.98.

実施例 227

4-フルオロ-N- [(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

25

ラセミ体を光学活性カラム (キラルセルOD、50mmID×500mL) を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割 (移動層: ヘキサン/エタノール=95/5) した後、エタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1 R, 2 S) 体

mp 251-252°C; $[\alpha]_D^{20} +33.4^\circ$ (c = 0.499, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz)
 δ 2.92 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 13.8 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.3 Hz),
 4.62-4.76 (1H, m), 4.89 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.49 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.01-7.18
 5 (4H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.48-7.60 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 9.6 Hz),
 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1626, 1539, 1514, 1327, 1229,
 1167, 1125, 1069, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.55; H, 4.16; N, 2.76.

(1 S, 2 R) 体

10 mp 252-253°C; $[\alpha]_D^{20} -33.9^\circ$ (c = 0.504, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz)
 δ 2.93 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.0 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz),
 4.66-4.79 (1H, m), 4.93 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.42 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01-7.21
 (4H, m), 7.34-7.60 (9H, m), 7.78 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.2
 Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1626, 1539, 1514, 1327, 1227, 1167, 1125, 1069,
 15 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C,
 66.69; H, 4.09; N, 2.82.

実施例 228

4-フルオロ-N-[(1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフ
 20 タレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム (キラルセル OD、50 mm ID × 500 mm L) を用いた
 高速液体クロマトグラフィーにより光学分割 (移動層: ヘキサン/エタノール = 9
 5/5) した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、
 各光学異性体を得た。

25 (1 R, 2 S) 体

mp 213-214°C; $[\alpha]_D^{20} +20.6^\circ$ (c = 0.506, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz)
 δ 2.82-3.03 (2H, m), 4.70-4.84 (2H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.90 (1H,
 tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.98-7.33 (8H, m), 7.42-7.57
 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.4 Hz); IR (KBr) 3270,

1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1235, 1198, 1127, 835, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.87; H, 3.84; N, 2.64.

(1 S, 2 R) 体

mp 213-214°C; $[\alpha]_D^{20}$ -20.6° (c = 0.520, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz)

- 5 δ 2.82-3.03 (2H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.33 (8H, m), 7.40-7.58 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3272, 1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1235, 1198, 1127, 835, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.97; H, 3.87; N, 2.57.

10 実施例 229

N-[(1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム (キラルセル OD、50 mm ID × 500 mm L) を用いた

- 15 高速液体クロマトグラフィーにより光学分割 (移動層: ヘキサン/エタノール = 95/5) した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1 R, 2 S) 体

mp 199-200°C; $[\alpha]_D^{20}$ +20.3° (c = 0.536, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ

- 20 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 3.7 Hz, 14.5 Hz), 3.59 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.6 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.95-7.17 (8H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3264, 1640, 1512, 1227, 1198, 1128 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.52; H, 4.85; N, 2.63.

(1 S, 2 R) 体

mp 200-201°C; $[\alpha]_D^{20}$ -20.8° (c = 0.544, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ

1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 14.6 Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 14.7 Hz), 3.59 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.3$ Hz, 5 12.0 Hz), 6.21 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.95-7.17 (8H, m), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.44 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3264, 1637, 1512, 1227, 1198, 1130 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.56; H, 4.87; N, 2.64.

実施例 230

10 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3, 5-ジメチル1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピルオキシ)ベンゼン (8.22 g, 32.8ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液にN-
15 ブロモスクシンイミド (6.42 g, 36.1ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (270 mg, 1.64ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。
3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.20 g, 29.5ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (60 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6
20 0%油性, 1.18 g, 29.5ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト
25 グラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-メチル-5-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.68 g, 53%) を得た。

mp 56-57°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1599, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.12; H, 4.50

Found: C, 57.94; H, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.28 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.87 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.87 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.12 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

2) 塩化亜鉛 (4.12 g, 30.2ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.29 g, 60.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.50 g, 15.1ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.56 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1605, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 57.62; H, 4.97

Found: C, 57.54; H, 4.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.92-3.02 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00 (1H, s), 5.86 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.72-6.86 (3H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.30 g, 14.6ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、

2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.6 ml, 29.2 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、

5 (2 RS, 3 RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (6.0 g, 100%) を得た。

mp 82-83°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1713, 1607, 1512.

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 56.19; H, 4.26

Found: C, 56.05; H, 4.13.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 2.80-3.08 (3H, m), 5.06 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.86 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 6.98-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

15 4) (2 RS, 3 RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (5.8 g, 14.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.4 ml, 15.8 ミリモル) とトリエチルアミン (3.0 ml, 21.5 ミリモル) を加え、30 分加熱還流した。反応液

20 を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4 RS, 5 SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.1 g, 71%) を得た。

mp 107-108°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1761, 1611, 1597, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 56.86; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.64; H, 4.01; N, 3.58.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16-2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 4.18-4.32 (1H, m), 5.12 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 7.04-7.20 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

- 5 5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.0 g, 7.48ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 ml, 37.4ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml
- 10 × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (2.34 g, 83%) を得た。

15 mp 96-98°C

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1617, 1595, 1508, 1458.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈F₅NO₂: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.59; H, 4.79; N, 3.73.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.50 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).
- 20

- 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール
- 25 (1.97 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、

酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (234 mg, 81%) を得た。

5 mp 189-190°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1642, 1626, 1601, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 63.41; H, 4.25; N, 2.55

Found: C, 63.22; H, 4.24; N, 2.77.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J = 14.0, 11.0$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz), 4.62-4.82 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.87 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80-7.20 (7H, m), 7.38-7.60 (4H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 231

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (200 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (228 mg, 78%) を得た。

mp 175-176°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1636, 1510, 1449.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60-2.82 (3H, m), 3.87 (1H, brs), 4.56-4.72 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.87 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.84-7.20 (7H, m), 7.36-7.50 (2H, m).

実施例 232

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

- 10 1) 4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (7.63 g, 28.3ミリモル, 90%純度) の四塩化炭素 (100ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (5.54 g, 31.1ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (255mg, 1.56ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製
- 15 した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.35 g, 25.5ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.02 g, 25.5ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の1, 2-ジメトキシエタン (20ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200ml)
- 20 の中に注ぎ、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-
- 25 オキソプロピオン酸エチル (6.71 g, 56%) を得た。

mp 73-74°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1599.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_5\text{O}_4$: C, 53.29; H, 3.58

Found: C, 53.38; H, 3.35.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.97 (1H, tt, $J = 53.2, 3.0$ Hz), 7.06–7.40 (5H, m), 7.92–8.08 (2H, m).

- 2) 塩化亜鉛 (4.0 g, 29.3ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.22 g, 58.6ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.60 g, 14.6ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (5.85 g, 88%) を無色油状物として得た。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1605, 1510, 1487.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_5\text{O}_4$: C, 53.05; H, 4.01

Found: C, 53.17; H, 4.13.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.84–3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.98–5.06 (1H, m), 5.96 (1H, tt, $J = 53.0, 3.4$ Hz), 6.92–7.10 (4H, m), 7.30–7.44 (3H, m).

- 3) (2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (5.60 g, 12.37ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.3 ml, 24.6ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジエチルエーテル–ヘキサンより再結晶させ

て、(2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (4.12 g, 78%) を得た。

mp 121-122°C

5 IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1607, 1512, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_5\text{O}_4$: C, 50.90; H, 3.32

Found: C, 50.92; H, 3.07.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.06 (3H, m), 5.07 (1H, s), 5.96 (1H, tt, $J = 53.0$, 3.2 Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.0 Hz), 7.00-7.12 (3H, m), 7.24-7.40 (3H, m).

10

4) (2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (2.0 g, 4.71ミリモル) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.12 ml, 5.18ミリモル) とトリエチルアミン (0.99 ml, 7.07ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、(4RS, 5SR)-4-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.72 g, 87%) を無色油状物として得た。

15

20

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1514, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_5\text{NO}_3$: C, 51.26; H, 3.11; N, 3.32

25 Found: C, 51.16; H, 3.13; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.25 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.30 (1H, brs), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.98 (1H, tt, $J = 53.0$, 3.0 Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz), 6.99 (1H, s), 7.06-7.20 (2H, m), 7.30-7.42 (3H, m).

- 5) (4RS, 5SR)-4-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.42 g, 3.37ミリモル) のエタノール (20ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.1ml, 16.9ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (1.17 g, 88%) を得た。

mp 109-110°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1605, 1508, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{NO}_2$: C, 51.59; H, 3.82; N, 3.54

Found: C, 51.62; H, 3.78; N, 3.55.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz), 3.18-3.32 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.98 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m).

- 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (208mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (151mg, 0.79ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (273mg, 91%) を得た。

mp 206-207°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1642, 1626, 1601, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz), 4.68-4.84 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.95 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.92-7.30 (6H, m), 7.30-7.60 (5H, m),
5 7.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 2 3 3

N-((1RS, 2SR)-1-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロ
エトキシ)フェニル)メチル)エチル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロ
キシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
10 (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフ
ルオロエトキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-1-プロパノール (2
10mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に 6, 7-ジヒ
ドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100mg, 0.53ミ
リモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩
15 酸塩 (153mg, 0.80ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア
ゾール (81mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水
(100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1
規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させ
20 て、表題化合物 (213mg, 71%) を得た。

mp 174-175°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1640, 1508, 1489.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m),
2.78 (1H, dd, $J = 14.6, 10.4$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 3.40 (1H,
25 hrs), 4.58-4.72 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
5.82-5.98 (1H, m), 5.95 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 11.6$
Hz), 6.92-7.20 (7H, m), 7.32-7.50 (3H, m).

実施例 2 3 4

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-

メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 水素化リチウムアルミニウム (1.02 g, 26.8ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオ

5 ロエチル) オキシ) 安息香酸エチル (5.0 g, 17.8ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を氷冷下加えた。反応液を室温で30分攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を濃縮後、水を加え酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(4-メチル-3-((1, 1,

10 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メタノール (4.45 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.94 (1H, tt, $J = 53.0, 2.6$ Hz), 7.14-7.28 (3H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1584, 1508, 1456, 1418.

15 Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O}_2$: C, 50.43; H, 4.23

Found: C, 50.44; H, 4.18.

2) (4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メタノール (4.26 g, 17.9ミリモル) の酢酸エチル (60 ml) 溶液にメタンスルホニルクロリド (2.25 g, 19.7ミリモル) およびトリエチル

20 ルアミン (3.0 ml, 21.5ミリモル) を0℃で加え、30分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮し、メシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3.76 g, 17.9ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.72 g, 17.9ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したメ

25 シル体の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-2-((4-メチル-3-

((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) -3-オキソプロピオン酸エチル (4.91 g, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (3H, s), 3.30 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.92 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.94-8.04 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1736, 1688, 1599, 1508, 1447, 1412.

mp 52-53°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.61; H, 4.45

Found: C, 58.61; H, 4.55.

- 10 3) 塩化亜鉛 (3.04 g, 22.3ミリモル) のジエチルエーテル (70ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.69 g, 44.6ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (4.8 g, 11.2ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100ml) を加え、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.69 g, 97%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.96-5.02 (1H, m), 5.92 (1H, tt, $J = 52.2, 2.6$ Hz), 6.86-7.12 (5H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1605, 1580, 1510, 1447.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.33; H, 4.90

Found: C, 58.29; H, 4.88.

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4

-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.5 g, 10.4 ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.4 ml, 20.8 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (20
5 0 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3.56 g, 85%) を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.21 (3H, s), 2.80-3.02 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.84-7.12 (5H, m), 7.30-7.40 (2H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1607, 1510, 1449, 1422.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇F₅O₄: C, 56.44; H, 4.24

15 Found: C, 56.56; H, 4.20.

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3.3 g, 8.16 ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.93 ml, 8.98 ミリモル) と
20 トリエチルアミン (1.71 ml, 12.2 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5
25 SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.97 g, 91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (3H, s), 2.12-2.30 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.21 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.93 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.80-6.90

(2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1759, 1609, 1580, 1514, 1422.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 56.86; H, 4.02; N, 3.49

5 Found: C, 56.87; H, 3.91; N, 3.59.

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.7 g, 6.73ミリモル) のエタノール (10ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.2ml, 33.6ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (2.25 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 2.33 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 14.0, 3.2$ Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.93 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.92-7.18 (5H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1605, 1582, 1508.

20 mp 112-113°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.59; H, 4.75; N, 3.73.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (300mg, 0.80ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (150mg, 0.80ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (230mg, 1.20ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (123mg, 0.80ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反

応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (363 mg, 83%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.30 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.60-2.80 (3H, m), 2.95 (1H, dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz), 4.60-4.76 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.60-6.24 (4H, m), 6.94-7.20 (8H, m), 7.38-7.48 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1640, 1607, 1508, 1447, 1424.

mp 168-169°C

- 10 Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 65.83; H, 5.19; N, 2.56
Found: C, 65.60; H, 4.89; N, 2.82.

実施例 235

- N- { (1RS, 2SR) -2- (3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒド
15 ロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3- (3-フルオロフェニル) -3-オキソ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル

- 3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン (8.91 g, 42.8ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (8.35 g, 46.9ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (335 mg, 2.04ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) - α -プロモトルエンを調製した。3- (3-フルオロフェニル) -3-オキソプロパン酸エチル (8.57 g, 40.8ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (8
25 0 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.63 g, 40.8ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) - α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽

和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1-6：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物（8.86 g, 52%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.02-4.18 (2H, m), 4.54 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1, 2.7$ Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.38-7.48 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1613, 1590, 1487, 1445.

- 10 mp 52-53°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{F}_5$: C, 57.70; H, 4.12

Found: C, 57.72; H, 4.13.

2) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

- 15 塩化亜鉛（5.60 g, 41.1ミリモル）のジエチルエーテル（140ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（3.11 g, 82.2ミリモル）を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-フルオロフェニル)-3-オキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル（8.56 g, 20.6ミリモル）のジエチルエーテル（50ml）溶液を0°C
- 20 にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水（100ml）を加え、酢酸エチル（200ml \times 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、目的物（7.04 g, 82%）を無色油状物として得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.86-3.06 (3H, m), 3.10 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.92 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.06 (1H, s), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.08 (4H, m), 7.10-7.40 (4H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1724, 1715, 1614, 1591, 1489, 1451.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}_5$: C, 57.42; H, 4.58

Found : C, 57.36; H, 4.55.

3) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

- (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (6.92 g, 16.5ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (16.5 ml, 33.0ミリモル) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。
- 10 残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.28 g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.80-3.16 (3H, m), 5.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.40 (8H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1713, 1615, 1591, 1489, 1451.

- 15 mp 116-117°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{F}_5$: C, 55.39; H, 3.87

Found : C, 55.42; H, 3.86.

4) (4RS, 5SR)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- 20 (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (4.15 g, 10.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.52 ml, 11.7ミリモル) とトリエチルアミン (2.23 ml, 16.0ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml)
- 25 を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.46 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.20-2.40 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.17 (1H, s), 5.80 (1H,

d, $J = 7.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.1, 2.7$ Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.04–7.20 (4H, m), 7.24–7.36 (1H, m), 7.36–7.46 (1H, m).

IR ν_{\max}^{KBr} : 1767, 1615, 1593, 1489, 1453.

mp 110–111°C

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{F}_5$: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62

Found : C, 55.81; H, 3.62; N, 3.58.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-
10 テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.30 g, 8.52ミリモル) のエタノール (12ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.3ml, 42ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、残留物を
15 ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (2.60 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.85 (2H, brs), 2.38 (1H, dd, $J = 13.8, 10.6$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz), 3.24–3.36 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.94–7.22 (5H, m), 7.22–7.40 (3H, m).

20 IR ν_{\max}^{KBr} : 1613, 1590, 1487, 1449, 1304, 1279.

mp 51–52°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}_5$: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88

Found : C, 56.42; H, 4.39; N, 3.72.

6) N-{(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
25 [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (448mg, 1.24ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-

ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (234 mg, 1.24 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (357 mg, 1.86 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (190 mg, 1.24 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (444 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.06 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.7, 10.8$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14.7, 4.2$ Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.23 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.94-7.40 (11H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1634, 1615, 1590, 1514, 1489, 1451.

mp 150-155°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{F}_5$: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64

Found: C, 65.25; H, 4.95; N, 2.66.

実施例 236

N- { (1RS, 2SR) -2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 4-ベンジルオキシアセトフェノン

4-ヒドロキシアセトフェノン (25 g, 184 mmol) のアセトン (500 ml) 溶液に炭酸カリウム (50.7 g, 367 mmol) およびベンジルブロミド (32 g, 187 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (36.8 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.30-7.44

(5H, m), 7.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1674, 1601, 1576, 1508, 1454, 1420.

mp 87–88°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$ C, 79.62; H, 6.24

5 Found : C, 79.68; H, 6.23.

2) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル

4-ベンジルオキシアセトフェノン (36 g, 159ミリモル) の炭酸ジエチル (200 ml) 溶液にエタノール (0.6 ml) を加え、氷冷水素化ナトリウム (60%油性, 12.7 g, 318ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加え反応を止め、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて目的物 (49.3 g, 100%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.94 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.98–7.06 (2H, m), 7.30–7.48 (5H, m), 7.88–7.96 (2H, m).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1740, 1678, 1601, 1576, 1510.

mp 53–54°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ C, 72.47; H, 6.08

20 Found : C, 72.56; H, 6.10.

3) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (27.8 g, 133ミリモル) の酢酸エチル (250 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (26.1 g, 147ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (440 mg, 2.67ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブロモトルエンを調製した。3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (37.8 g, 127ミリモル) の1, 2-ジメトキシエ

タン (250 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 5.07 g, 127 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (500 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (43.4 g, 68%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.20-3.42 (2H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.12 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.50 (11H, m), 7.88-8.00 (2H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1732, 1680, 1601, 1576, 1510, 1454, 1422.

mp 71-72°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₄O₅F₄: C, 64.28; H, 4.80

Found: C, 64.47; H, 4.78.

4) (2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

塩化亜鉛 (18.9 g, 139 ミリモル) のジエチルエーテル (500 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10.5 g, 278 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (35.0 g, 69.4 ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (500 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (30.3 g, 86%) を

得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 2.90-3.08 (3H, m), 3.87 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.92-5.00 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.92-7.08 (5H, m), 7.20-7.50 (8H, m).

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1725, 1611, 1586, 1512, 1487, 1454.

mp 67-68°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{F}_4$ C, 64.03; H, 5.17

Found : C, 64.02; H, 5.15.

5) (2RS, 3RS) -3-[4-(ベンジルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシ
10 シン-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸
(2RS, 3RS) -3-[4-(ベンジルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシ-
2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチ
ル (25.0 g, 49.4ミリモル) のメタノール (200ml) 溶液に、2規定
水酸化ナトリウム水溶液 (49.0ml, 98.0ミリモル) を加えて室温で終夜
15 攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (500ml \times 2) で
抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)
後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で
精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (21g, 89%) を得
た。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.90-3.08 (3H, m), 5.02 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 5.05 (2H, s),
5.86 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.90-7.48 (13H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1709, 1611, 1586, 1512, 1489, 1454.

mp 76-77°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{F}_4$ C, 62.76; H, 4.63

25 Found : C, 62.98; H, 4.57.

6) (4RS, 5SR) -5-[4-(ベンジルオキシ) フェニル] -4-[3-(1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オ
ン

(2RS, 3RS) -3-[4-(ベンジルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシ-

- 2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸 (2
1. 0 g, 43. 9ミリモル) のテトラヒドロフラン (300ml) 溶液に、ジフ
フェニルホスホリルアジド (10. 4ml, 48. 3ミリモル) とトリエチルアミン
(9. 2ml, 65. 9ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、
5 水 (400ml) を加えて酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を1
規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸
マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、
目的物 (16. 4 g, 79%) を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.22-2.40 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.25 (1H,
s), 5.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.80-7.50
(13H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Br}} \text{cm}^{-1}$: 1759, 1613, 1588, 1514, 1489, 1454.

mp 115-116°C

- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 63.16; H, 4.45; N, 2.95

Found : C, 62.89; H, 4.48; N, 2.75.

- 7) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -
3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オ
ール
- 20 (4RS, 5SR) -5- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -4- [3- (1, 1,
2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.
50 g, 5. 26ミリモル) のエタノール (30ml) 溶液に8規定水酸化ナトリ
ウム水溶液 (2ml, 16ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮
後、水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出
25 液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去して目的物 (2.
4 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.69 (2H, brs), 2.40 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz), 2.90 (1H,
dd, $J = 13.8, 3.0$ Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.08
(2H, s), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.96-7.10 (5H, m), 7.26-7.50 (8H,

m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1611, 1586, 1510, 1487, 1454.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₃NO₃F₄: C, 64.14; H, 5.16; N, 3.12

Found : C, 63.87; H, 5.20; N, 2.96.

- 5 8) N- { (1RS, 2SR) -2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (6
10 17mg, 1.37ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (258mg, 1.37ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (394mg, 2.06ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (210mg, 1.37ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を
15 水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (474mg, 56%) を得た。

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.94-2.04 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.78
20 (1H, dd, J = 14.7, 10.5 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 3.40 (1H, brs), 4.64-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.07 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.70-6.08 (2H, m), 6.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.92-7.18 (8H, m), 7.26-7.48 (8H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1644, 1613, 1586, 1510, 1454.

- 25 mp 115-116°C

Anal. Calcd for C₃₆H₃₃NO₄F₄ · 0.1H₂O: C, 69.58; H, 5.38; N, 2.25

Found : C, 69.45; H, 5.40; N, 2.27.

実施例 237

N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1,

1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H
-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル

3-クロロアセトフェノン (23.9 g, 154ミリモル) の炭酸ジエチル (1
5 50 ml) 溶液にエタノール (0.3 ml) を加え、氷冷下水素化ナトリウム (6
0%油性, 12.4 g, 309ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液
に6規定塩酸を加え反応を止め、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml
×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネ
シウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
10 ン: 酢酸エチル=50:1-5:1) で精製し、目的物 (24.8 g, 71%) を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 3.97 (2H×3/4, s), 4.16-4.32 (2H, m), 5.65
(1H×1/4, s), 7.30-7.50 (1H, m), 7.54-7.68 (1H, m), 7.76-7.84 (1H, m),
7.90-7.96 (1H, m).

15 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1694, 1651, 1628, 1568, 1474.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$: C, 58.29; H, 4.89

Found: C, 58.54; H, 4.84.

2) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフ
ルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル

20 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン (10.2 g, 49.
0ミリモル) の酢酸エチル (80 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (9.6
g, 53.9ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (16
1 mg, 0.98ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキ
サンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキ
25 シ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパ
ン酸エチル (10.0 g, 44.1ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (10
0 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.76 g, 44.1ミリモル)
を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1,
2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン

(50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1-1 : 1) で精製し、目的物 (7.5 g, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.02-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.46 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 7.90-7.98 (1H, m).

10 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1613, 1588, 1572.

3) (2RS, 3RS) - 3- (3-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル

塩化亜鉛 (4.66 g, 34.2 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.59 g, 68.4 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3- (3-クロロフェニル) - 3-オキソ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル (7.40 g, 17.1 ミリモル) のジエチルエーテル (30 ml) 溶液を 0°C にて加えて 30 分攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、目的物 (6.6 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.90-3.08 (3H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, s), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.92-7.08 (3H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, s).

25 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725, 1613, 1588, 1487, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{ClF}_4$: C, 55.25; H, 4.40

Found : C, 58.33; H, 4.43.

4) (2RS, 3RS) - 3- (3-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- [3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸

(2RS, 3RS) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル (6.08 g, 14.0ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml, 28ミリモル) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.6 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.12 (3H, m), 5.11 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.2, 3.0$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.18-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, s).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1713, 1613, 1588, 1489, 1451.

mp 94-95°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{F}_4$: C, 53.15; H, 3.72

Found: C, 53.03; H, 3.69.

5) (4RS, 5SR) -5- (3-クロロフェニル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸 (4.50 g, 11.1ミリモル) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.62 ml, 12.2ミリモル) とトリエチルアミン (2.32 ml, 16.6ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) および中性アルミナカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.70 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.42 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 5.06 (1H, s), 5.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 2.6$ Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.06-7.18 (1H, m), 7.20-7.44 (5H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1767, 1613, 1588, 1489, 1435.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for C₁₈H₁₄NO₃ClF₄: C, 53.55; H, 3.49; N, 3.47

Found: C, 53.57; H, 3.55; N, 3.38.

5 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テ
トラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.70 g,
9.16ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶
10 液 (5.7 ml, 46ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、
水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を
飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、目的物 (3.
0 g, 87%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.38 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 14.0,
15 3.0 Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0,
3.0 Hz), 6.94-7.18 (3H, m), 7.22-7.43 (5H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1613, 1586, 1487, 1449, 1431.

7) N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-
20 ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1,
2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (448 mg,
1.24ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-
ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (234 mg, 1.24ミリモル) お
25 よび 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (35
7 mg, 1.86ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1
90 mg, 1.24ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100
ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、
1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネ

シウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (444 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.92-2.04 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.60-4.70 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.70-6.08 (2H, m), 5.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.92-7.18 (6H, m), 7.22-7.36 (4H, m), 7.47 (1H, s).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1634, 1588, 1514, 1451, 1302.

mp 160-161°C

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{ClF}_4$: C, 63.56; H, 4.78; N, 2.56

Found: C, 63.40; H, 4.65; N, 2.42.

実施例 238

(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}エチルカルバ
15 ミン酸 tert-ブチル

1) [6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール

6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸エチル (5.65 g, 21.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に Red-A1 (登録商標) (6.11 g, 21.2ミリモル) を加えた。反応液を室温で30分攪拌後、アセトン (2 ml) を加えた。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し目的物 (4.2 g, 88%)
25 を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.02 (1H, brs), 4.74 (2H, s), 6.17 (1H, tt, $J = 53.0, 3.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1607, 1580, 1443, 1352.

2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}プロパン酸エチル

[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール (4.14 g, 18.39ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に塩化メタ
 5 ンスルホニル (2.32 g, 20.23ミリモル) およびトリエチルアミン (3.08 ml, 22.07ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (3.87 g, 18.4ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (740 mg, 60%油性, 18.4ミリモル)
 10 を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:
 15 1)で精製し目的物(1.46 g, 19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.47 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.08 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.12 (1H, tt, $J = 53.0, 3.6$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06-7.22 (3H, m), 7.60-7.72 (1H, m), 8.02-8.18 (2H, m).

20 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1688, 1601, 1578, 1508, 1456, 1441.

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}プロパン酸エチル

塩化亜鉛 (915 mg, 6.71ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶
 25 液に水素化ホウ素ナトリウム (508 mg, 13.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}プロパン酸エチル (1.40 g, 3.35ミリモル) のジエチルエーテル (10 ml) 溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応

を止め、更に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-1 : 1) で精製し、目的物 (1.28 g, 91%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.92-3.10 (1H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.92-4.06 (2H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.26 (1H, tt, $J = 53.1, 3.9$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96-7.06 (3H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.64 (1H, t, $J = 8.1$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1605, 1576, 1512, 1456, 1443.

- 10 Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{F}_5$: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.55; H, 4.16; N, 3.22.

4) (2RS, 3RS) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- { [6 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル } プロパン酸

- 15 (2RS, 3RS) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- { [6 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル } プロパン酸エチル (1.28 g, 3.05 ミリモル) のメタノール (6 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.05 ml, 6.1 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル
- 20 (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (1.20 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.82-3.10 (1H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 5.24 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.14 (1H, tt, $J = 53.4, 3.6$ Hz), 6.84-7.08 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m).

- 25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1605, 1578, 1512, 1456, 1443.

5) (4RS, 5SR) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4- { [6 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル } - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- { [6 -

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} プロパ
ン酸 (1.20 g, 3.07 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、
ジフェニルホスホリルアジド (730 μ l, 3.37 ミリモル) とトリエチルアミ
ン (706 μ l, 5.06 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を放冷
5 後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を
飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧
留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル
= 3 : 1-1 : 1) で精製し、目的物 (808 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 15.8, 4.0$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 15.8, 10.2$
10 Hz), 4.52-4.66 (1H, m), 5.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.03 (1H, tt, $J = 53.2,$
3.0 Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.16 (2H,
m), 7.24-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761, 1607, 1576, 1514, 1456, 1441.

6) (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4-{ [6-
15 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} -1, 3
-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-{ [6-(1, 1, 2, 2
-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} -1, 3-オキサゾリジン-
2-オン (808 mg, 2.08 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に
20 二炭酸ジ-tert-ブチル (545 mg, 2.50 ミリモル) および 4-N, N-
ジメチルアミノピリジン (25.6 mg, 0.21 ミリモル) を加え、室温で 6 時
間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出
した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し
た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 :
25 1) で精製し、目的物 (850 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 14.8, 10.0$ Hz), 3.12 (1H,
dd, $J = 14.8, 3.4$ Hz), 5.30-5.42 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.20
(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.22 (1H, tdd, $J = 53.4, 4.4, 3.0$ Hz), 6.68-6.88 (3H,
m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1821, 1725, 1607, 1578, 1514, 1456, 1443, 1370.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₅N₂O₅: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.06; H, 4.23; N, 5.52.

7) (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{[6-
5 -(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}エチル
カルバミン酸tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-{[6-(1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}-1, 3-オキ
サゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (840mg, 1.72ミリモル) の
10 メタノール (4ml) に0.5規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (4.12
ml, 2.06ミリモル) を加え室温で15分攪拌した。反応液に水 (50ml)
を加えて酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサン
15 から再結晶させて目的物 (390mg, 49%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37 (9H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 3.85 (1H, brs), 4.16-4.30
(1H, m), 4.89 (1H, brs), 5.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.19 (1H, tt, J = 53.0,
3.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.14 (3H, m), 7.34-7.44 (2H, m),
7.71 (1H, t, J = 8.0 Hz).

20 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1694, 1605, 1578, 1510, 1456, 1441.

mp 109-110°C

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₅N₂O₄ · 0.1H₂O: C, 54.34; H, 5.03; N, 6.03

Found: C, 54.12; H, 4.93; N, 5.87.

実施例 239

25 N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{[6-
-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}エチル
-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{[6-
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}エチル

カルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg, 0.65 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を 0℃ にて加え、0℃ で 10 分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (25 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (122 mg, 0.65 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (18.7 mg, 0.97 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (99 mg, 0.65 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1-1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (196 mg, 57%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.92-2.06 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 15.0, 6.9 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 15.0, 5.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.70-4.82 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.88-6.26 (3H, m), 6.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.12 (4H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1605, 1576, 1508, 1456, 1441.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅N₂O₃F₅·0.1H₂O: C, 62.94; H, 4.75; N, 5.24

Found: C, 62.84; H, 4.77; N, 5.16.

実施例 240

N- { (1RS, 2SR) -2- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3-ベンジルオキシアセトフェノン

3-ヒドロキシアセトフェノン (101 g, 744 ミリモル) のアセトン (1 L) 溶液に炭酸カリウム (154 g, 1.12 モル) およびベンジルブロミド (130

g, 759ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水(500 ml)で希釈し、酢酸エチル(500 ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-4:1)で精製し、目的物(128 g, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.58 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.54-7.60 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1684, 1593, 1582, 1497, 1483, 1439.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 79.62; H, 6.24

Found: C, 79.44; H, 6.22.

2) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル

3-ベンジルオキシアセトフェノン(90 g, 400ミリモル)の炭酸ジエチル(500 ml)溶液にエタノール(1.5 ml)を加え、氷冷下水素化ナトリウム(60%油性, 31.8 g, 800ミリモル)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加え反応を止め、水(500 ml)を加え酢酸エチル(500 ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1-10:1)で精製し、目的物(107 g, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.20-1.38 (3H, m), 3.96 (2H×6/7, s), 4.18-4.32 (2H, m), 5.09 (2H×1/7, s), 5.11 (2H×6/7, s), 5.65 (1H×1/7, s), 7.02-7.60 (9H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1688, 1582, 1485, 1441.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 72.47; H, 6.08

Found: C, 72.77; H, 6.01.

3) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール(7.91 g, 35.3ミリモル)の酢酸エチル(100 ml)溶液に塩化メタンスルホニル(3.00 ml, 38.8ミリモル)およびトリエチルアミン(5.91 ml,

4 2. 4ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル(10g, 33.5ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(80ml)溶液に水素化ナトリウム(1.34g, 60%油性, 33.5ミリモル)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1,2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し目的物(19.0g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.09 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.00-7.60 (13H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

塩化亜鉛(9.14g, 67.0ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(5.07g, 13.4ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(19.0g, 33.5ミリモル)のジエチルエーテル(200ml)溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(500ml)を加え、酢酸エチル(500ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-酢酸エチル)で精製し、目的物(10.7g, 粗製)を得た。

5) (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸
(2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-

2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル (10.7 g, 21.2 ミリモル, 粗製) のメタノール (50 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (21 ml, 42 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、目的物 (7.90 g, 3 工程にて 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.80-3.08 (3H, m), 5.06 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.86 (1H, tt, $J = 53.2, 2.8$ Hz), 6.86-7.10 (6H, m), 7.10-7.50 (7H, m).

10 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1713, 1588, 1489, 1451.$

mp 103-104°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{F}_4$: C, 62.76; H, 4.63

Found: C, 63.01; H, 4.58.

6) (4RS, 5SR) -5- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) -3- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸 (7.8 g, 16.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.86 ml, 17.9 ミリモル) とトリエチルアミン (3.42 ml, 24.5 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1 規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (6.72 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.10-2.38 (2H, m), 4.10-4.28 (1H, m), 5.05 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 5.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.2, 2.8$ Hz), 6.80-7.38 (6H, m), 7.20-7.50 (7H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1759, 1613, 1588, 1489, 1451.$

mp 97-99°C

Anal. Calcd for $C_{25}H_{21}NO_4F_4$: C, 63.16; H, 4.45; N, 2.95

Found : C, 62.91; H, 4.30; N, 2.85.

7) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル) -
5 3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロ
ロパノール

(4RS, 5SR) -5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1,
2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(6.
5 g, 13.7ミリモル)のエタノール(70ml)溶液に8規定水酸化ナトリウ
10 ム水溶液(5.13ml, 41ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を
濃縮後、水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、目的
物(6.26 g, 100%)を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.36 (1H, dd, $J = 14.0, 10.4$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 14.0,$
15 3.0 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.89
(1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.12 (6H, m), 7.24-7.48 (7H, m).

IR ν_{max}^{KBr} : 1740, 1609, 1586, 1487, 1449.

Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}NO_3F_4$: C, 64.14; H, 5.16; N, 3.12

Found : C, 63.87; H, 5.26; N, 2.93.

20 8) N-{(1RS, 2SR) -2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒド
ロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}
-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-
-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノー
25 ル(405mg, 0.90ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に6, 7-
ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(170mg, 0.
90ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ
ド・塩酸塩(259mg, 1.35ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリア
ゾール水和物(138mg, 0.90ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反

応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1-1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (407 mg, 73%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.92-2.02 (2H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 14.4, 10.5 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.4, 3.9 Hz), 3.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.64-4.76 (1H, m), 5.00-5.10 (3H, m), 5.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.68-6.08 (2H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.90-7.18 (9H, m), 7.24-7.44 (7H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1611, 1588, 1510, 1489, 1449.

mp 128-129°C

Anal. Calcd for C₃₆H₃₃NO₄F₄: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26

Found : C, 69.62; H, 5.34; N, 2.03.

15 実施例 241

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 4- { (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノール

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (2.60 g, 5.79 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に 10%パラジウム/炭素 (50%含水, 260 mg) を加え、水素気流下、終夜攪拌した。反応液からセライトを用いて触媒を除き、ろ液を濃縮した。残留物を中性アルミナカラムクロマトグラフィ (エタノール) で精製し、目的物 (0.80 g, 39%) をアモルフラスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (1H, dd, J = 13.6, 10.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 13.6, 2.6 Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.2,

3.0 Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00–7.34 (6H, m).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1613, 1588, 1514, 1489, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{F}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 55.44; H, 4.92; N, 3.80

Found: C, 55.41; H, 4.83; N, 3.61.

- 5 2) N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -
1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7
-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
4- { (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2
-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノール (125 mg, 0.
10 35ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベン
ゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (66 mg, 0.35ミリモル) および1
-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (100 mg,
0.52ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (53 mg,
0.35ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希
15 釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹
水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残
留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で
精製し、クロロホルム-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (162 mg, 88%)
を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–2.08 (2H, m), 2.10–2.22 (2H, m), 2.58–2.70 (2H, m), 2.80
(1H, dd, $J = 14.4, 10.0$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.24 (1H, brs),
4.64–4.82 (1H, m), 4.88 (1H, brs), 5.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.60–6.20 (3H,
m), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.86–7.18 (5H, m), 7.22–7.40 (3H, m).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1732, 1615, 1588, 1516, 1451.

- 25 mp 167–168°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{F}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 65.34; H, 5.18; N, 2.63

Found: C, 65.11; H, 4.99; N, 2.42.

実施例 242

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-メトキシフェニル) -1- [3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400mg, 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム (313mg, 2.27ミリモル) およびヨウ化メチル (2ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (80mg, 19%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.2, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.38 (1H, brs), 3.82 (3H, s), 4.60-4.78 (1H, m), 4.94-5.00 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.84-7.20 (8H, m), 7.20-7.46 (3H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1613, 1512, 1449.

mp 151-152°C

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉NO₄F₄·0.1H₂O: C, 66.07; H, 5.39; N, 2.57

Found : C, 65.92; H, 5.23; N, 2.51.

実施例 243

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-イソプロポキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400mg, 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム (313mg, 2.27ミリモル) および2-ヨードプロパン (226μl,

2. 27ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希
 釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次
 洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-
 5 ヘキサンから再結晶させて、目的物(287mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H,
 m), 2.78 (1H, dd, $J = 14.6, 10.2$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.33
 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.48-4.62 (1H, m), 4.62-4.80 (1H, m), 4.92-5.00 (1H,
 m), 5.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.84-7.20 (8H, m), 7.20-7.40
 10 (3H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1641, 1613, 1588, 1508, 1451.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{F}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 66.82; H, 5.85; N, 2.44

Found: C, 66.72; H, 5.85; N, 2.52.

15 実施例244

N- { (1RS, 2SR) -2-(4-ブトキシフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒド
 ロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-
 20 [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-
 ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド(400mg,
 0.755ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に炭酸カ
 リウム(313mg, 2.27ミリモル)および1-ヨードブタン(417mg,
 2.27ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希
 25 釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次
 洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘ
 キサンから再結晶させて、目的物(298mg, 67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 1.68-1.88 (2H,
 m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.77 (1H, dd,

$J = 14.6, 10.6 \text{ Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0 \text{ Hz}$), 3.36 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 3.96 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), $4.62\text{--}4.78$ (1H, m), 4.96 (1H, t, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 5.72 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), $5.60\text{--}6.22$ (3H, m), $6.86\text{--}7.20$ (7H, m), $7.22\text{--}7.40$ (4H, m).

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1613, 1586, 1512, 1449.

mp $126\text{--}127^\circ\text{C}$

Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 67.68; H, 6.02; N, 2.39

Found : C, 67.64; H, 6.04; N, 2.23.

実施例 245

10 N- { (1RS, 2SR) -2- {4- [(4-フルオロベンジル) オキシ] フェニル} -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

15 N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400mg, 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム (313mg, 2.27ミリモル) および臭化4-フルオロベンジル (428mg, 2.27ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (381mg, 79%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.6, 10.2 \text{ Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0 \text{ Hz}$), 3.43 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 4.80-4.98 (1H, m), 4.97 (1H, t, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 5.02 (2H, s), 5.74 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 5.60-6.24 (3H, m), 6.90-7.20 (10H, m), 7.24-7.48 (8H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1611, 1586, 1512, 1449.

mp $144\text{--}145^\circ\text{C}$

Anal. Calcd for $C_{36}H_{32}NO_4F_5$: C, 67.81; H, 5.06; N, 2.20

Found : C, 67.69; H, 4.95; N, 1.98.

実施例 2 4 6

N- { (1 R S, 2 S R) -2- [4- (シクロヘキシルメトキシ) フェニル] -2-
 5 ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチ
 ル} -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
 N- { (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1-
 [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-
 ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (4 0 0 m g,
 10 0. 7 5 5 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 5 m l) 溶液に炭酸カ
 リウム (3 1 3 m g, 2. 2 7 ミリモル) および (プロモメチル) シクロヘキサン
 (4 0 1 m g, 2. 2 7 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (1
 0 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (1 0 0 m l × 2) で抽出した。抽出液を水、飽
 和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を
 15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 1 : 1) で精製し、
 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1 2 9 m g, 2 7 %) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-1.45 (6H, m), 1.66-2.10 (7H, m), 2.12-2.28 (2H, m),
 2.60-2.72 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.8, 10.6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.8,$
 4.0 Hz), 3.38 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.64-4.80 (1H,
 20 m), 4.90-5.02 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.62-6.24 (3H, m), 6.88-7.20
 (7H, m), 7.20-7.42 (4H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1644, 1613, 1586, 1512, 1451.

mp 141-142°C

Anal. Calcd for $C_{36}H_{39}NO_4F_4$: C, 69.11; H, 6.28; N, 2.24

25 Found : C, 69.05; H, 6.47; N, 2.14.

実施例 2 4 7

N- { (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2- [4- (3-フェノキシプロポキシ)
 フェニル] -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチ
 ル} -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

N- { (1 RS, 2 SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1-
 [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-
 ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400 mg,
 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カ
 5 リウム (313 mg, 2.27ミリモル) および3-フェノキシ-1-プロモプロパ
 ン (487 mg, 2.27ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (1
 00 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽
 和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、
 10 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (245 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.92-2.02 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.22-2.32 (2H, m),
 2.62-2.70 (2H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 14.4, 10.2$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.4,$
 3.9 Hz), 3.39 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.14-4.22 (4H, m), 4.64-4.76 (1H, m),
 4.96-5.00 (1H, m), 5.68-6.10 (3H, m), 6.19 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.88-7.00
 15 (6H, m), 7.00-7.16 (5H, m), 7.24-7.40 (5H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1644, 1613, 1601, 1588, 1512, 1499.

mp 142-143°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{F}_4$: C, 68.77; H, 5.62; N, 2.11

Found: C, 68.67; H, 5.38; N, 1.92.

20 実施例 248

4- [(4- { (1 RS, 2 SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7]
 アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2,
 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) メチル] 安息香
 酸メチル

25 N- { (1 RS, 2 SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1-
 [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-
 ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (600 mg,
 1.13ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に炭酸カリ
 ウム (470 mg, 3.40ミリモル) および4- (プロモメチル) 安息香酸メチ

ル (780 mg, 3.40 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (361 mg, 47%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.2, 10.4 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.39 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.13 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.90-7.18 (8H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.0 Hz).
IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1719, 1640, 1613, 1586, 1510, 1437.

mp 169-170°C

Anal. Calcd for C₃₈H₃₅F₄NO₆: C, 67.35; H, 5.21; N, 2.07

Found : C, 67.19; H, 4.94; N, 1.83.

実施例 249

(4- { (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (600 mg, 1.13 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (470 mg, 3.40 ミリモル) およびプロモ酢酸エチル (570 mg, 3.40 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (167 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.1, 10.8$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.1, 3.9$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (2H, s), 4.60-4.76 (1H, m), 4.96-5.06 (1H, m), 5.70-6.10 (3H, m), 6.21 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.88-7.20 (8H, m), 7.26-7.38 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1645, 1613, 1588, 1512, 1449.

mp 125-126°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_6$: C, 64.38; H, 5.40; N, 2.28

Found: C, 64.15; H, 5.36; N, 2.02.

実施例 250

4-[(4- { (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) メチル] 安息香酸

4-[(4- { (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) メチル] 安息香酸メチル (260mg, 0.384ミリモル) のメタノール (10ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.38ml, 0.76ミリモル) を加え、60°Cで終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (209mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.58-6.24 (3H, m), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1696, 1640, 1613, 1586, 1510, 1489, 1449.

mp 190-191°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_6$: C, 66.96; H, 5.01; N, 2.11

Found : C, 66.86; H, 4.88; N, 2.01.

5 実施例 251

(4- { (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸

- 10 (4- { (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル (100mg, 0.163ミリモル) のメタノール (20ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.16ml, 0.32ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。
- 15 抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-酢酸エチル-メタノール=10:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (87mg, 91%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.86-2.04 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14.6, 3.6$ Hz), 4.50-4.96 (5H, m), 4.96 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.58-6.20 (4H, m), 6.82-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1640, 1613, 1588, 1512.

mp 119-120°C

- 25 Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{F}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 62.99; H, 5.01; N, 2.37

Found : C, 62.82; H, 5.13; N, 2.32.

実施例 252

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒド

ロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3- { (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノール

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (5.50 g, 12.23ミリモル) のエタノール (100ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水, 500mg) を加え、水素気流下、終夜攪拌した。反応液からセライトを用いて触媒を除き、ろ液を濃縮し、目的物 (4.04 g, 92%, 粗製) を得た。データ取得のため、一部をアルミナカラムクロマトグラフィー (エタノール) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.22 (2H, s), 3.33 (2H, brs), 4.56 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.88 (1H, t, $J = 53.1$ Hz), 6.70-7.40 (8H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1586, 1487, 1456.$

15 mp 130-131°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 56.83; H, 4.77; N, 3.90

Found: C, 56.73; H, 4.59; N, 3.79.

2) N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

3- { (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノール (2.89 g, 8.04ミリモル) のアセトニトリル (50ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (1.51 g, 8.04ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (2.31 g, 12.06ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.23 g, 8.04ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200ml) で希釈し、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1-1：1）で精製し、目的物（2.75 g, 65%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.88-2.00 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.54-2.64 (2H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 14.4, 10.5$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14.4, 7.5$ Hz), 4.07 (1H, brs),
5 4.64-4.78 (1H, m), 4.86-4.92 (1H, m), 5.66-6.04 (4H, m), 6.72-6.80 (1H, m), 6.84-7.28 (9H, m), 7.58 (1H, brs).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1636, 1588, 1520, 1489, 1453.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{F}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 65.34; H, 5.18; N, 2.63

Found: C, 65.27; H, 5.34; N, 2.45.

10 実施例 253

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (3-メトキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400 mg, 0.755 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (313 mg, 2.27 ミリモル) およびヨウ化メチル (2 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (115 mg, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.64-4.80 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.60-6.26 (3H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.90-7.20 (7H, m), 7.20-7.38 (3H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1640, 1611, 1588, 1514, 1489, 1453, 1439.

mp 155-156°C

Anal. Calcd for $C_{30}H_{29}F_4NO_4$: C, 66.29; H, 5.38; N, 2.58

Found : C, 66.06; H, 5.08; N, 2.36.

実施例 254

- 5 (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸
tert-ブチル

1) 2-メチル-5-フェノキシピリジン

- 6-メチルピリジン-3-オール (25.2 g, 231ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に tert-ブトキシカリウム (25.9 g, 231ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) で希釈し、銅粉末 (3.7 g, 58ミリモル) およびプロモベンゼン (36.3 g, 231ミリモル) を加え、120°Cで終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、不溶物をセライトろ過し、ろ液を水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、目的物 (31 g, 72%) を得た。

- 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.55 (3H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.06-7.40 (5H, m), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

IR ν_{max}^{KBr} : 1603, 1590, 1574, 1483, 1385.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{11}NO$: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56

Found : C, 77.51; H, 5.99; N, 7.41.

2) 5-フェノキシピリジン-2-カルボン酸

- 25 2-メチル-5-フェノキシピリジン (30 g, 162ミリモル) のピリジン (90 ml) 溶液に、二酸化セレン (18.0 g, 162ミリモル) を加え、110°Cで終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をクロロホルム (300 ml) で希釈し、0.2規定塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をエタノールから再結晶し、

目的物 (10.1 g, 29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.04–7.18 (2H, m), 7.20–7.54 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.59 (1H, brs).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1705, 1574, 1489.

5 mp 149–150°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found: C, 66.99; H, 4.04; N, 6.42.

3) 3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル) プロパン酸ベンジル

5-フェノキシピリジン-2-カルボン酸 (10 g, 46.5 ミリモル) のテトラ
10 ヒドロフラン (150 ml) に N, N'-カルボニルジイミダゾール (8.29 g,
51.1 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロ
ン酸モノベンジルマグネシウム塩 (10.5 g, 25.6 ミリモル) を加え、2 時
間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、目的物 (11.2 g, 76%) を得
15 た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.19 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.00–7.50 (11H, m), 8.04 (1H,
d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1699, 1640, 1570, 1489, 1472.

4) 3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2,
20 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メタノール (8.
29 g, 37.0 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホ
ニル (3.15 ml, 40.68 ミリモル) およびトリエチルアミン (6.19 ml,
44.4 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を
25 減圧留去しメシル体を調製した。3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)
プロパン酸ベンジル (11.2 g, 35.1 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタ
ン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.41 g, 60% 油性, 35.1 ミリ
モル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の 1, 2-
ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を 70°C にて終夜攪拌した。

反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル（300 ml × 2）で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し目的物（9.32 g, 48%, 粗製）を得た。

5 本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

5) 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸ベンジル

塩化亜鉛（4.57 g, 33.6ミリモル）のジエチルエーテル（100 ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（2.54 g, 67.1ミリモル）を加えて室温で
 10 30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸ベンジル（9.32 g, 16.8ミリモル, 粗製）のジエチルエーテル（100 ml）溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水（200 ml）を加え、酢酸エチル（50
 15 0 ml × 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1-1：1）で精製し、目的物（5.07 g, 54%, 粗製）を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

6) 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸
 20

3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸ベンジル（5.07 g, 9.09ミリモル, 粗製）のエタノール（500 ml）溶液に、10%パラジウム／炭素（50%含水）（500 mg）を加え、1気圧水素気流下で終夜攪拌した。反応
 25 液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物（4.22 g, 100%, 粗製）を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

7) 5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2,

2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸 (4.22 g, 9.07 ミリ
 モル, 粗製) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリル
 アジド (2.15 ml, 9.97 ミリモル) とトリエチルアミン (1.90 ミリモ
 ル, 13.6 ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (10
 5 0 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、
 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウ
 ム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン :
 酢酸エチル = 2 : 1-1 : 1) で精製し、目的物の (4RS, 5RS) 体 (1.0
 6 g, 高極性成分, 25%) および (4RS, 5SR) 体 (1.94 g, 低極性成
 10 分, 46%、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶) を得た。

(4RS, 5RS) 体 : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.04-2.22 (1H, m), 2.53 (1H, dd, J =
 14.0, 3.4 Hz), 4.38-4.50 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 8.4 Hz),
 5.90 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.90-7.48 (10H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.4
 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz).

15 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1761, 1588, 1574, 1487.

(4RS, 5SR) 体 : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.98 (1H, dd, J = 13.6, 9.2 Hz), 3.28
 (1H, dd, J = 13.6, 4.4 Hz), 4.20-4.34 (1H, m), 5.12 (1H, brs), 5.32 (1H,
 d, J = 5.4 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.00-7.48 (11H, m), 8.38
 (1H, d, J = 2.4 Hz).

20 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1761, 1588, 1576, 1489.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found : C, 59.70; H, 3.81; N, 6.03.

8) (4RS, 5RS) -2-オキソ-5-(5-フェノキシピリジン-2-イル) -
 25 4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサ
 ゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5RS) -5-(5-フェノキシピリジン-2-イル) -4-[3-(1, 1,
 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.
 01 g, 2.18 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に二炭酸ジ-*te*

tert-ブチル (571 mg, 2.62 mmol) および 4-N, N-ジメチルピリジン (26.9 mg, 0.22 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を
 5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1-1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.07 g, 87%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 2.66 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 14.2, 5.8 Hz), 5.02 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.88
 10 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98-7.10 (3H, m), 7.10-7.32 (3H, m), 7.34-7.50 (3H, m), 8.18 (1H, d, J = 3.0 Hz).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1825, 1725, 1588, 1574, 1489.

mp 113-114°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₆N₂O₆F₄: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

15 Found: C, 59.75; H, 4.58; N, 4.90.

9) (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3
 20 -(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 1.78 mmol) のメタノール (12 ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (4.3 ml, 2.13 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水
 25 硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0.81 g, 85%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.37 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J = 14.6, 5.4 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 8.8 Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.84-4.96 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.10

(5H, m), 7.12-7.30 (4H, m), 7.30-7.48 (2H, m), 8.32 (1H, s).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1694, 1588, 1483.

mp 129-130°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

5 Found : C, 60.21; H, 5.23; N, 5.22.

実施例 255

N- { (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (5-フェノキシピリジン-2-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

10 (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (5-フェノキシピリジン-2-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチルカルバミン酸 tert-ブチル (300mg, 0.56ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5ml) を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (20ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (105mg, 0.56ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (161mg, 0.84ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (86mg, 0.56ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (140mg, 41%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.92-2.12 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.64-2.80 (3H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 14.8, 9.6$ Hz), 4.78-4.92 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.02-5.10 (1H, m), 5.91 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.94-6.04 (1H, m), 6.30-6.44 (2H, m), 7.00-7.50 (14H, m), 8.34 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1638, 1588, 1572, 1483.

mp 147-148°C

Anal. Calcd for $C_{34}H_{30}F_4N_2O_4$: C, 67.32; H, 4.98; N, 4.62

Found : C, 67.16; H, 4.79; N, 4.52.

実施例 256

- 5 4-フルオロ-N- { (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (5-フェノキシピリジン-2-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -1-ナフトアミド

- (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (5-フェノキシピリジン-2-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチルカルバミ
 10 ン酸 tert-ブチル (300mg, 0.56ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5ml) を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (20ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (106mg, 0.56ミリモル) および1-エチル-
 15 3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (161mg, 0.84ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (86mg, 0.56ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ
 20 トグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (133mg, 39%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.72 (1H, dd, $J = 14.4, 4.5$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 14.7, 9.6$ Hz), 4.88-5.00 (2H, m), 5.10-5.16 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.00-7.60 (15H, m), 7.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.10
 25 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1586, 1535, 1485.

mp 146-147°C

Anal. Calcd for $C_{33}H_{25}F_5N_2O_4$: C, 65.13; H, 4.14; N, 4.60

Found : C, 64.99; H, 4.11; N, 4.53.

実施例 257

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

5 1) 4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸ベンジル

4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル (25.3 g, 111ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液にtert-ブトキシカリウム (12.4 g, 111ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、2-ブロモピリジン (24.5 g, 155ミリモル) および銅粉末 (1.76 g, 27.7
10 ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加え、120℃で8時間攪拌した。反応液をセライト用いてろ過後、ろ液を減圧留去した。残留物に水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、
15 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (25.5 g, 73%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.36 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.08-8.16 (2H, m), 8.18-8.24 (1H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1717, 1589, 1574, 1505, 1466, 1429.

20 mp 68-69°C

Anal. Calcd for C₁₉H₁₅NO₃: C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59

Found: C, 74.90; H, 5.14; N, 4.67.

2) 4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸

4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸ベンジル (24.8 g, 81.5ミリ
25 モル) のエタノール (300 ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水) (2.0 g) を加え、水素気流下、80℃で終夜攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をエタノールから再結晶させて、目的物 (14.1 g, 80%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.04-7.20 (2H, m), 7.20-7.52 (4H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.4

Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.59 (1H, brs).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1682, 1599, 1588, 1570, 1508.

mp 175–176°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

5 Found : C, 66.78; H, 3.94; N, 6.37.

3) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベン
ジル

4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸 (20 g, 92.9ミリモル) のテト
ラヒドロフラン (300 ml) に N, N'-カルボニルジイミダゾール (16.6
10 g, 102ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マ
ロン酸モノベンジルマグネシウム塩 (21 g, 51.2ミリモル) を加え、2時間
加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、目的物 (20.6 g, 64%) を得た。
15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.03 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.90–7.50 (7H, m), 7.70–7.88 (2H,
m), 7.90–8.02 (2H, m), 8.10–8.24 (2H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1684, 1590, 1572, 1505, 1466, 1429.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 72.61; H, 4.93; N, 4.03

Found : C, 72.48; H, 4.88; N, 4.06.

4) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1,
20 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (6.
79 g, 30.3ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンシルホ
ニル (2.58 ml, 33.3ミリモル) およびトリエチルアミン (5.07 ml,
36.4ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧
25 留去しメシル体を調製した。3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェ
ニル]プロパン酸ベンジル (10 g, 28.8ミリモル) の1, 2-ジメトキシエ
タン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.15 g, 60%油性, 28.8ミ
リモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2
-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を60°Cにて終夜攪拌した。

反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル（300 ml × 2）で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し目的物（13.0 g, 74%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.35 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.63 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.98-7.20 (13H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.96-8.02 (2H, m), 8.20-8.26 (1H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1684, 1590, 1580.

- 5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル
- 10

- 塩化亜鉛（3.19 g, 23.4ミリモル）のジエチルエーテル（100 ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（1.77 g, 67.1ミリモル）を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル（6.5 g, 11.7ミリモル）のジエチルエーテル（50 ml）溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水（200 ml）を加え、酢酸エチル（200 ml × 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1-1：1）で精製し、目的物（4.78 g, 73%）を得た。
- 15
- 20

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.83 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.96-3.20 (3H, m), 4.84 (2H, s), 4.98-5.04 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 53.2, 3.0$ Hz), 6.88-7.30 (13H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.62-7.76 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1593, 1507, 1468, 1429.

- 6) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (4.99 g, 8.95ミリモル) のエタノール (500 ml) 溶液に、10%パラジウム/炭素 (50%含水, 500 mg) を加え、1気圧水素気流下で
 5 2時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物 (4.50 g, 100%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.90-3.10 (3H, m), 3.83 (1H, brs), 5.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.87 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.86-7.16 (7H, m), 7.18-7.30 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64-7.76 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J = 3.8$ Hz).

10 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1597, 1508, 1470, 1431.

7) (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (4.49 g, 9.65ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.29 ml, 10.6ミリモル) とトリエチルアミン (2.02ミリモル, 14.5ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。
 15 反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.56 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.28-2.44 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 5.81 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.1, 2.7$ Hz), 6.84-7.00 (3H, m), 7.00-7.38 (5H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68-7.78 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1753, 1589, 1508, 1489, 1468, 1431.

mp 99-100°C

Anal. Calcd for $C_{23}H_{18}N_2O_4F_4$: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found : C, 59.60; H, 3.85; N, 6.11.

8) (4RS, 5SR) -2-オキソ-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ) フェニル] -4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-
5 オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR) -5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ) フェニル] -4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-
2-オン (3.3 g, 7.14ミリモル) のアセトニトリル (50ml) 溶液に二
炭酸ジ-*tert*-ブチル (1.87 g, 8.56ミリモル) および4-N, N-ジメ
10 チルピリジン (87mg, 0.71ミリモル) を加え、室温で15分攪拌した。反
応液に水 (100ml) を加え、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出
液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1-
1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.46 g,
15 86%) を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.50 (9H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 14.2, 8.4$ Hz), 2.89 (1H, dd,
 $J = 14.2, 4.8$ Hz), 4.72-4.84 (1H, m), 5.71 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.89 (1H,
tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.66 (1H, s), 6.88-7.28
(8H, m), 7.64-7.78 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

20 IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1817, 1719, 1595, 1510, 1468.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}N_2O_6F_4$: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found : C, 59.83; H, 4.68; N, 4.96.

9) (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ) フェニル] -1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチ
25 ルカルバミン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR) -2-オキソ-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ) フェニル] -4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサ
ゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル (3.00 g, 5.33ミリモル) のメ

タノール (20 ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (12.8 ml, 6.4 ミリモル) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (2.67 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, m), 2.64-2.80 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 15.0, 4.2$ Hz), 3.23 (1H, s), 4.12 (1H, s), 4.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.93 (1H, s), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96-7.10 (4H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1696, 1590, 1574, 1507, 1468, 1431.

mp 130-131°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found: C, 60.36; H, 5.06; N, 5.23.

15 実施例 258

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- [4- (ピリジン-2-イルオキシ) フェニル] -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- [4- (ピリジン-2-イルオキシ) フェニル] -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチルカルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 0.93 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°C で 10 分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (175 mg, 0.93 ミリモル) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。

抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-1：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（181 mg, 32%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.60-6.20 (2H, m), 6.23 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.84-7.20 (10H, m), 7.20-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64-7.76 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

10 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1590, 1507, 1468, 1429.

mp 160-161°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.32; H, 4.98; N, 4.62

Found: C, 67.09; H, 4.96; N, 4.56.

実施例 259

15 4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- [4- (ピリジン-2-イルオキシ) フェニル] -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -1-ナフトアミド

(1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- [4- (ピリジン-2-イルオキシ) フェニル] -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチルカルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (177 mg, 0.93ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-1：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（312mg, 55%）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.88 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.59 (1H, s), 4.76-4.90 (1H, m), 5.08 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 6.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.10-7.22 (6H, m), 7.22-7.38 (1H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.64-7.74 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14-8.20 (1H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1644, 1597, 1508, 1468, 1431.

mp 176-177°C

10 Anal. Calcd for C₃₃H₂₅N₂O₄F₅·1.0H₂O: C, 63.26; H, 4.34; N, 4.47

Found: C, 63.41; H, 4.07; N, 4.57.

実施例 260

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

1) 4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸ベンジル

4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル (25.0g, 110ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (60ml) 溶液にtert-ブトキシカリウム (12.3g, 110ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、3-ブロモピリジン (25.0g, 110ミリモル) および銅粉末 (1.76g, 27.2ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (80ml) を加え、120°Cで8時間攪拌した。反応液をセライト用いてろ過後、ろ液を減圧留去した。残留物に水 (500ml) を加え酢酸エチル (500ml) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1-2：1）で精製し、目的物 (18.0g, 54%, 粗製) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.36 (2H, s), 6.96-7.06 (2H, m), 7.26-7.50 (7H, m), 8.04-8.12 (2H, m), 8.46 (2H, brs).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1717, 1605, 1574, 1505, 1474, 1424.

2) 4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸

4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸ベンジル (18.0 g, 5.90ミリ
 モル)のエタノール (300 ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水,
 2.0 g)を加え、水素気流下、80℃で終夜攪拌した。反応液をセライトを用い
 5 てろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をエタノール-ヘキサンから再結晶させて、目
 的物 (11.2 g, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.42-7.66 (2H, m), 7.98 (2H, d,
 $J = 8.8$ Hz), 8.47 (2H, s).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690, 1597, 1574.

10 mp 204-205℃

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found: C, 66.88; H, 4.15; N, 6.42.

3) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベン
 ジル

15 4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸 (11.2 g, 52.0ミリモル) の
 テトラヒドロフラン (160 ml) にN, N'-カルボニルジイミダゾール (9.
 28 g, 57.3ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却
 後、マロン酸モノベンジルマグネシウム塩 (11.7 g, 28.6ミリモル)を加
 え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
 20 ラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物 (14.1 g, 78%)
 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.94-7.08 (2H, m), 7.30-7.48 (6H,
 m), 7.90-7.96 (2H, m), 8.40-8.52 (3H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740, 1682, 1601, 1574, 1505, 1473, 1424.

25 4) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1,
 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (4.
 97 g, 22.2ミリモル)の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホ
 ニル (1.87 ml, 24.2ミリモル) およびトリエチルアミン (3.65 ml,

26. 2ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル(7g, 20.2ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(80ml)溶液に水素化ナトリウム(806mg, 60%油性, 20.2ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1,2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を60℃にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し目的物(6.0g, 54%, 粗製)を得た。¹H-NMR(CDC1₃) δ:3.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.60 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.40 (13H, m), 7.86-7.98 (2H, m), 8.40-8.52 (2H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹:1740, 1684, 1601, 1574, 1505, 1473, 1424.

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

塩化亜鉛(2.95g, 21.6ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1.64g, 43.3ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル(6.0g, 10.8ミリモル, 粗製)のジエチルエーテル(50ml)溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(3.13g, 73%)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ:2.92-3.14 (4H, m), 4.86 (2H, d, J = 3.3 Hz), 5.03 (1H, s),

5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.90–7.08 (7H, m), 7.18–7.32 (6H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.34–8.40 (2H, m).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1730, 1611, 1576, 1507, 1478, 1451, 1426.

mp 120–122°C

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{F}_4$: C, 64.86; H, 4.54; N, 2.52

Found: C, 64.91; H, 4.75; N, 2.56.

6) (2RS, 3RS)–3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]–2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

10 (2RS, 3RS)–3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]–2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (3.00 g, 5.38ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に、10%パラジウム/炭素 (50%含水, 300 mg) を加え、1気圧水素気流下で1時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物 (2.8 g, 15 100%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92–3.10 (3H, m), 5.05 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.96–7.16 (5H, m), 7.20–7.48 (5H, m), 8.20–8.32 (2H, m).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1711, 1611, 1578, 1507, 1480, 1427.

7) (4RS, 5SR)–5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]–4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]–1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)–3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]–2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (2.83 g, 6.08ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (100 ml) 25 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.44 ml, 6.69ミリモル) とトリエチルアミン (1.27ミリモル, 9.12ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１－１：１）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、目的物（３．５６ｇ，７３％）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.24-2.42 (2H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.1, 2.7$ Hz), 6.89 (1H, s), 6.96
5 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 8.18-8.24 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1759, 1613, 1576, 1508, 1478, 1424.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_4$: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

10 Found: C, 59.60; H, 3.85; N, 6.11.

8) (4RS, 5SR) -2-オキソ-5- [4- (ピリジン-3-イルオキシ) フェニル] -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR) -5- [4- (ピリジン-3-イルオキシ) フェニル] -4- [3-
15 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.80g, 3.89ミリモル) のアセトニトリル (40ml) 溶液に二炭酸ジ-*tert*-ブチル (1.02g, 4.67ミリモル) および4-N, N-ジメチルピリジン (47mg, 0.39ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (100ml) を加え、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝４：１－１：１) で精製し酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.87g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.51 (9H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 5.69 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.84-7.04 (3H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 8.36-8.44 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1819, 1721, 1613, 1578, 1508, 1476, 1424.

mp 146-147°C

Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}N_2O_6F_4$: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found : C, 59.83; H, 4.65; N, 4.84.

9) (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ) フェニル] -1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチ
5 ルカルバミン酸tert-ブチル

(4RS, 5SR) -2-オキソ-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ) フェニル] -4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサ
ゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (1.70g, 3.02ミリモル) のメ
タノール (10ml) に0.5規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (7.26
10 ml, 3.63ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (100ml)
を加えて酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンか
ら再結晶させて目的物 (1.39g, 86%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.35 (9H, s), 2.60-2.84 (2H, m), 3.45 (1H, s), 4.02-4.16 (1H,
15 m), 4.63 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.93 (1H, s), 5.90 (1H, tt, $J = 52.8, 3.0$ Hz),
6.96-7.10 (5H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.34-8.44
(2H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1698, 1576, 1505, 1478.

mp 123-124°C

20 Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}F_4N_2O_5$: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found : C, 60.24; H, 5.45; N, 5.15.

実施例 261

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ) フェ
ニル] -1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル}
25 -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ) フェ
ニル] -1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチルカ
ルバミン酸tert-ブチル (500mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢
酸 (10ml) を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢

酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (175 mg, 0.93 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。

反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (317 mg, 56%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 14.8, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.8, 4.0 Hz), 3.97 (1H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.60-6.18 (2H, m), 6.21 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 8.35 (2H, s).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1613, 1576, 1505, 1478, 1426.

mp 133-134°C

Anal. Calcd for C₃₄H₃₀F₄N₂O₄: C, 67.12; H, 5.00; N, 4.60

Found: C, 66.98; H, 4.85; N, 4.61.

実施例 262

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 0.93 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°C で 10 分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水

硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (177 mg, 0.93 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (347 mg, 61%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.59 (1H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.65 (14H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.41 (2H, brs).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1582, 1505, 1480, 1426.

mp 183-184°C

Anal. Calcd for C₃₃H₂₅F₅N₂O₄: C, 65.13; H, 4.14; N, 4.60

Found : C, 65.03; H, 4.01; N, 4.35.

実施例 263

4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) -2-(3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -1-ナフトアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル) -3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (300 mg, 0.83 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (156 mg, 0.83 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (239 mg, 1.25 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (127 mg, 0.83 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫

酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (283mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.85 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.68-4.86 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.60 (12H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1642, 1626, 1601, 1590, 1539.

mp 175-176°C

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 62.83; H, 3.99; N, 2.62

Found : C, 62.62; H, 3.79; N, 2.52.

実施例 264

4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -1-ナフトアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (300mg, 0.79ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (151mg, 0.79ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (228mg, 1.19ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (122mg, 0.79ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 4 : 1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (163mg, 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 14.4, 4.2$ Hz), 3.73 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.68-4.80 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 52.8, 3.0$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92-7.00 (1H,

m), 7.06 (1H, s), 7.08-7.18 (3H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 7.40-7.58 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1537.

mp 177-178°C

5 Anal. Calcd for C₂₈H₂₁ClF₅NO₃: C, 61.15; H, 3.85; N, 2.55

Found : C, 61.09; H, 3.70; N, 2.49.

実施例 265

4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) -2- (2-フルオロピリジン-4-イル) -2-
ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチ
10 ル} -1-ナフトアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (2-フルオロピリジン-4-イル) -3- [3-
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (1
94 mg, 0.54ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロ
ナフタレンカルボン酸 (101 mg, 0.54ミリモル) および1-エチル-3- (3
15 -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (154 mg, 0.80ミリ
モル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (82 mg, 0.54ミリ
モル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エ
チル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥
(無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
20 ラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-
ヘキサンから再結晶させて、目的物 (189 mg, 66%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.80-3.02 (2H, m), 4.39 (1H, s), 4.62-4.80 (1H, m), 5.18 (1H,
s), 5.60-6.20 (1H, m), 6.27 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.90-7.20 (6H, m), 7.20-7.40
(2H, m), 7.42-7.62 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.02-8.20 (2H, d, J
25 = 6.2 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1615, 1601, 1585.

mp 170-171°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₆N₂O₃·0.2H₂O: C, 60.27; H, 3.82; N, 5.21

Found : C, 60.04; H, 3.63; N, 5.20.

実施例 266

4-フルオロ-N- { (1RS, 2RS) -2- (6-フルオロピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -1-ナフトアミド

- 5 (1RS, 2RS) -2-アミノ-1- (6-フルオロピリジン-2-イル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール塩酸塩 (300mg, 0.75ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (141mg, 0.75ミリモル) 、 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (216mg, 1.13
- 10 ミリモル) 、 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (115mg, 0.75ミリモル) およびトリエチルアミン (1.03ml, 0.75ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶
- 15 させて、目的物 (306mg, 76%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.82 (1H, dd, J = 14.4, 5.0 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.4, 9.8 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.80-4.96 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.40-7.62 (3H, m), 7.78-7.94 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.2 Hz).

20

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1603, 1578, 1535, 1454.

mp 185-186°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₆N₂O₃: C, 60.68; H, 3.77; N, 5.24

25 Found : C, 60.40; H, 3.61; N, 5.14.

実施例 267

4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-フェノキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (300mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (131mg, 0.69ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (198mg, 1.03ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (105mg, 0.69ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (286mg, 68%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.85 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.41 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 52.8, 3.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.94-7.04 (5H, m), 7.06-7.20 (5H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1626, 1599, 1590, 1537, 1508, 1489.

mp 155-156°C

Anal. Calcd for C₃₄H₂₆F₆NO₄: C, 67.21; H, 4.31; N, 2.31

Found: C, 67.02; H, 4.27; N, 2.21.

実施例 268

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}プロパン酸エチル

3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジルアルコール (4.82g, 23.1ミリモル) の酢酸エチル (60ml) 溶液に塩化メタンスルホン (2.92g, 25.5ミリモル) およびトリエチルアミン (3.87ml, 27.8ミリモル)

- を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (4.87 g, 23.2ミリモル) の1,2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (0.93 g, 60%油性, 23.2ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。
- 5 反応液に先に調製したメシル体の1,2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し
- 10 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (5.67 g, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.26-7.42 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.26-7.38 (2H, m), 7.44-7.54 (2H, m), 7.94-8.02 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1738, 1688, 1599, 1508.

- 15 mp 72-73°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_3$ S: C, 57.00; H, 4.03

Found: C, 56.99; H, 4.06.

- 2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}プロパン酸エチル
- 20 塩化亜鉛 (3.74 g, 27.4ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.08 g, 54.8ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}プロパン酸エチル (5.5 g, 13.7ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を0°Cにて加えて3
- 25 0分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、目的物 (5.40 g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.88–3.10 (4H, m), 3.87 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.98–7.12 (2H, m), 7.18–7.52 (6H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1725, 1605, 1510.

- 5 3) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-{3-[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} プロパン酸

(2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-{3-[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} プロパン酸エチル (5.30 g, 13.17 ミリモル) のメタノール (150 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1
10 3.2 ml, 26.4 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (3.98 g, 81%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.90–3.10 (3H, m), 5.07 (1H, s), 6.98–7.10 (2H, m), 7.12–7.42 (5H, m), 7.47 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1712, 1607.

mp 121–122°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SF}_4$: C, 54.54; H, 3.77

- 20 Found: C, 54.58; H, 3.80.

- 5) (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-{3-[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-{3-[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} プロパン酸 (3.9 g, 10.42 ミリモル)
25 のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.47 ml, 11.5 ミリモル) とトリエチルアミン (2.18 ml, 15.6 ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.45 g, 89%)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.35 (1H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 5.13 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.44 (4H, m), 7.54 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

5 IR ν max^{KBr} cm^{-1} : 1755, 1609, 1595, 1514.

mp 132-133°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SF}_4$: C, 54.98; H, 3.53; N, 3.77

Found: C, 55.28; H, 3.47; N, 3.98.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.30 g, 3.50 ミリモル) のエタノール (3 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.31 ml, 10.5 ミリモル) を加え、80°C にて 4 時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去して目的物 (0.8 g, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.30 (2H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.0, 2.6$ Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.56 (6H, m).

IR ν max^{KBr} cm^{-1} : 1752, 1605, 1508, 1476.

7) N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}プロパン-1-オール (450 mg, 1.51 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (284 mg, 1.51 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (435 mg, 2.

27ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(231mg, 1.51ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(396mg, 51%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 14.7, 10.5 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 3.52 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.62-4.74 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88-5.96 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.60 (6H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1512.

mp 163-164°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₄NO₂ S: C, 65.23; H, 4.89; N, 2.72; S, 6.22

Found: C, 65.02; H, 5.02; N, 2.79; S, 6.22.

実施例269

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}エチル)-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}プロパン-1-オール(450mg, 1.51ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(287mg, 1.51ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(435mg, 2.27ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(231mg, 1.51ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させ

て、目的物 (4.47 g, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.85 (1H, dd, $J = 15.2, 10.8$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 15.0, 3.9$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.70-4.82 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.92-7.02 (1H, m), 7.02-7.12 (3H, m), 7.30-7.58 (8H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1537, 1512.

mp 192-193°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$ S: C, 62.66; H, 3.90; N, 2.71; S, 6.20

Found: C, 62.56; H, 3.86; N, 2.66; S, 6.34.

10 実施例 270

N- { (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

15 1) 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボン酸

2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボニトリル (5.0 g, 21.44 ミリモル) の酢酸 (20 ml) 溶液に濃塩酸 (20 ml) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、析出した結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物 (4.76 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.26 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 11.00-11.80 (1H, br).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1726, 1701, 1624, 1597, 1508.

mp 103-104°C

25 Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_4\text{F}_4$: C, 42.88; H, 1.60

Found: C, 43.13; H, 1.60.

2) (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メタノール

水素化リチウムアルミニウム (1.40 g, 36.89 ミリモル) のテトラヒド

ロフラン (30 ml) 溶液に 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボン酸 (4.65 g, 18.44 ミリモル) を 0℃ にて徐々に加えた。反応液を 0℃ にて 10 分攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。不溶物をセライトでろ過後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、目的物 (3.54 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.87 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.69 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.08-7.20 (3H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1611, 1510, 1441.

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル

(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メタノール (3.48 g, 14.6 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (1.25 ml, 16.1 ミリモル) およびトリエチルアミン (3.05 ml, 21.9 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (3.07 g, 14.6 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (0.58 g, 60% 油性, 14.6 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (4.49 g, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.03 (3H, s), 7.08-7.20 (2H, m), 7.96-8.04 (2H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1736, 1688, 1599, 1508.

mp 83-84°C

Anal. Calcd for C₂₀H₁₅O₅F₅: C, 55.82; H, 3.51

Found : C, 55.87; H, 3.42.

- 5 4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル

塩化亜鉛 (2.79 g, 20.5ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.55 g, 40.9ミリモル) を加えて室温で
10 30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキシ
-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキ
シン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル (4.4 g, 10.2ミリモル) のジエ
チルエーテル (50 ml) 溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定
塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を加え、酢
15 酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、
乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (4.40 g, 100%) を得
た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.84-3.02 (4H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.84-6.90 (2H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m).
20 m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1725, 1607, 1510.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇O₅F₅: C, 55.56; H, 3.96

Found : C, 55.33; H, 3.97.

- 5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸
25

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル (4.20 g, 9.71ミリモル) のメタノール (20

m l) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.7 ml, 19.4 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1 規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (3.50 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.84-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.80-6.92 (2H, m), 6.92-7.12 (3H, m), 7.26-7.42 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1752, 1676.

mp 90-91°C

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{F}_5$: C, 53.48; H, 3.24

Found: C, 53.48; H, 3.18.

6) (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

15 (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] プロパン酸 (3.3 g, 8.16 ミリモル) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.94 ml, 8.98 ミリモル) とトリエチルアミン (1.71 ml, 12.2 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (2.74 g, 84%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.20-2.40 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.28 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1751, 1736, 1611, 1513.

mp 191-192°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 53.88; H, 3.01; N, 3.49

Found: C, 54.06; H, 3.22; N, 3.60.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.50g, 3.74ミリモル) のエタノール (10ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.40ml, 11.2ミリモル) を加え、80℃にて終夜攪拌した。反応液に水 (20ml) を加え、酢酸エチル (50ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0.81g, 58%) を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.00-1.60 (2H, br), 2.36 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 14.0, 2.8 Hz), 3.18-3.30 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.14 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

15 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1605, 1508, 1279, 1219.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₅NO₃: C, 54.41; H, 3.76; N, 3.73

Found: C, 54.40; H, 3.66; N, 3.66.

8) N-{(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロパン-1-オール (250mg, 0.67ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (125mg, 0.67ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (191mg, 1.00ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (102mg, 0.67ミリモル) を加えて室温で終夜攪

5 拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (257 mg, 69%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14.6, 10.2 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.35 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 4.98-5.08 (1H, m), 5.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.84-6.00 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1607, 1510.

mp 184-185°C

Anal. Calcd for C₂₉H₂₄NO₄F₅: C, 63.85; H, 4.43; N, 2.57

Found : C, 63.79; H, 4.70; N, 2.64.

15 実施例 271

4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル} -1-ナフトアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロパン-1-オール (250 mg, 0.67 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (127 mg, 0.67 ミリモル) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (191 mg, 1.00 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (102 mg, 0.67 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (290 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.84 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.27 (1H, s), 4.64-4.82 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.90-7.22 (7H, m), 7.36-7.66 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1642, 1626, 1603, 1534, 1512.

mp 193-194°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{F}_6$: C, 61.43; H, 3.50; N, 2.56

Found: C, 61.32; H, 3.57; N, 2.58.

実施例 272

10 N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 2-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル

15 (4-tert-ブチルフェニル) メタノール (14.1 g, 86.0 ミリモル) の酢酸エチル (200 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (7.47 ml, 94.6 ミリモル) およびトリエチルアミン (18.0 ml, 129 ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。

3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (19.5 g, 86.0 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (3.44 g, 60%油性, 86.0 ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (31.1 g, 97%) を得た。

25

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28 (9H, s), 3.29 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.08-7.18 (2H, m),

7.22-7.44 (3H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 7.81 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.89 (1H, t, J = 1.8 Hz).

IR ν_{\max}^{KBr} : 1738, 1694, 1570.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 70.53; H, 6.77

5 Found : C, 70.38; H, 7.02.

2) (2RS, 3RS) -2-(4-tert-ブチルベンジル) -3-(3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸エチル

塩化亜鉛 (22.3 g, 163.6ミリモル) のジエチルエーテル (500 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (12.4 g, 327.2ミリモル) を加えて室温
10 で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-(4-tert-ブチルベンジル) -3-(3-クロロフェニル) -3-オキシプロパン酸エチル (30.5 g, 81.8ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無
15 水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (26.8 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27 (9H, s), 2.80-3.00 (3H, m), 3.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.80-4.00 (2H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, s).

IR ν_{\max}^{KBr} : 1728, 1713, 1597, 1574.

20 Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.83; H, 7.34

Found : C, 68.71; H, 7.32.

3) (2RS, 3RS) -2-(4-tert-ブチルベンジル) -3-(3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸

(2RS, 3RS) -2-(4-tert-ブチルベンジル) -3-(3-クロロフェ
25 ニル) -3-ヒドロキシプロパン酸エチル (26.5 g, 70.7ミリモル) のメタノール (200 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (70 ml, 140ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-

へキサンから再結晶させて目的物 (15.0 g, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28 (9H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, s).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1713, 1599, 1576.

5 mp 117-118°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$: C, 69.26; H, 6.68

Found: C, 69.18; H, 6.68.

4) (4RS, 5SR) -4-(4-tert-ブチルベンジル) -5-(3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

10 (2RS, 3RS) -2-(4-tert-ブチルベンジル) -3-(3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸 (14.5 g, 40.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (400ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (9.63ml, 44.7ミリモル) とトリエチルアミン (8.50ml, 60.9ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物に水 (500ml)

15 を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、目的物 (9.6 g, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29 (9H, s), 2.04-2.36 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.03 (1H, brs), 5.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.40 (6H,

20 m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1734.

mp 215-216°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$: C, 69.86; H, 6.45; N, 4.07

Found: C, 69.65; H, 6.46; N, 4.10.

25 5) (1RS, 2SR) -2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル) -1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール

(4RS, 5SR) -4-(4-tert-ブチルベンジル) -5-(3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (9.50 g, 27.6ミリモル) のエタノール (70ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (17.3ml, 138

ミリモル)を加え、80℃にて終夜攪拌した。反応液に水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、目的物(8.82g, 100%)を得た。

5 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 2.31 (1H, dd, J = 14.0, 10.6 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 14.0, 3.4 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.36 (5H, m), 7.42 (1H, s).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1597, 1574, 1512, 1474.

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-
10 クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]
アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-
クロロフェニル)プロパン-1-オール(355mg, 1.17ミリモル)のアセト
ニトリル(20ml)溶液に6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-
15 1-カルボン酸(220mg, 1.17ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメ
チルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(336mg, 1.76ミリモル)
および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(179mg, 1.17ミリモル)
を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(1
00ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫
20 酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再
結晶させて、目的物(348mg, 64%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.78
(3H, m), 2.96 (1H, dd, J = 14.4, 4.8 Hz), 4.35 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.60-4.76
25 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.88-6.02 (1H, m),
6.28 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 7.4, 1.4 Hz), 6.98-7.18 (4H,
m), 7.20-7.38 (8H, m), 7.47 (1H, s).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1633, 1514.

mp 142-143°C

Anal. Calcd for $C_{31}H_{34}ClNO_2$: C, 76.29; H, 7.02; N, 2.87

Found : C, 76.19; H, 7.15; N, 2.83.

実施例 273

- N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド
- (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (355mg, 1.17ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (223mg, 1.17ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (336mg, 1.76ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (179mg, 1.17ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (333mg, 61%) を得た。

- 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.74 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 4.15 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.70-4.86 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.24-7.60 (8H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1640, 1624, 1599, 1580, 1514.

mp 144-145°C

Anal. Calcd for $C_{30}H_{29}ClFNO_2 \cdot 0.1H_2O$: C, 73.27; H, 5.98; N, 2.85

Found : C, 73.05; H, 5.74; N, 3.09.

25 実施例 274

- N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド
- (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (1.0g, 3.15ミリモル) のアセトニ

- トリル (40 ml) 溶液に 5-クロロナフタレンカルボン酸 (651 mg, 3.15 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (725 mg, 3.78 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (482 mg, 3.15 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.04 g, 66%) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (9H, s), 2.74 (1H, dd, J = 14.2, 11.0 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.98 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.60 (10H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz).
- IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1572, 1518.
- mp 112-113°C
- Anal. Calcd for C₃₀H₂₉Cl₂NO₂ : C, 71.15; H, 5.77; N, 2.77
- Found : C, 71.10; H, 5.83; N, 2.56.

実施例 275

- N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド
- (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300 mg, 0.94 mmol) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 5-フルオロナフタレンカルボン酸 (180 mg, 0.94 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (217 mg, 1.13 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (145 mg, 0.94 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 :

1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (0.24 g, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.74 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 4.02 (1H, s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.07 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.22-7.44 (7H, m), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1595, 1584, 1520, 1507.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClFNO}_2$: C, 72.47; H, 6.04; N, 2.82

10 Found: C, 72.47; H, 6.23; N, 2.60.

実施例 276

1) 2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル

(4-tert-ブトキシフェニル) メタノール (5.0 g, 27.7 ミリモル) の酢酸エチル (70 ml) 溶液に塩化メタンスルホン (2.36 ml, 30.5 ミリモル) およびトリエチルアミン (5.8 ml, 41.6 ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (6.29 g, 27.7 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.1 g, 60%油性, 27.7 ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (8.26 g, 77%, 粗製) を得た。

2) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル

塩化亜鉛 (5.79 g, 42.5 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml)

溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.22 g, 85.0ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (8.26 g, 21.2ミリモル) のジエチルエーテル (100ml) 溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (200ml) を加え、酢酸エチル (200ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1-2:1) で精製し目的物 (7.12 g, 86%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (9H, s), 2.80-3.00 (3H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.01 (1H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, s).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1726, 1609, 1597, 1574, 1507.

3) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (7.12 g, 18.2ミリモル) のメタノール (60ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (18.2ml, 36.4ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (200ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (4.70 g, 82%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.29 (9H, s), 2.80-3.02 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, s).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1705.

mp 81-82°C

4) (4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブトキシルベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロ

フェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸 (4.50 g, 14.3ミリモル) のテトラ
 ヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.39 ml,
 15.7ミリモル) とトリエチルアミン (3.00 ml, 21.4ミリモル) を加
 え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物に水 (200 ml)
 5 1) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥
 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルで再結
 晶し目的物 (4.01 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (9H, s), 2.18 (1H, dd, $J = 13.8, 11.1$ Hz), 2.28 (1H,
 dd, $J = 13.8, 3.9$ Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.95 (1H, s), 5.76 (1H, d, $J =$
 10 7.8 Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1734, 1507, 1476, 1435, 1391, 1364.

mp 165-166°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Cl}$: C, 66.75; H, 6.16; N, 3.89

Found: C, 66.65; H, 6.26; N, 3.69.

15 5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-
 1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブトキシルベンジル)-5-(3-クロロ
 フェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (3.80 g, 10.6ミリモル) の
 エタノール (20 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.96 ml, 3
 20 1.7ミリモル) を加え、80°Cにて6時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を
 加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗
 浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチ
 ルで再結晶し目的物 (2.67 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (9H, s), 2.30 (1H, dd, $J = 13.8, 10.4$ Hz), 2.70 (1H,
 25 dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.86-6.96
 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.42 (1H, s).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1574, 1507, 1476, 1366.

mp 93-94°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Cl}$: C, 68.35; H, 7.25; N, 4.20

Found : C, 68.21; H, 7.28; N, 4.18.

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

- 5 (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (300mg, 0.90ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (169mg, 0.90ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (258mg, 1.35ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138mg, 0.90ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (351mg, 77%) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.60-2.76 (3H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.58-4.72 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.92-6.08 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.88-7.20 (7H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

20

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1640, 1507.

mp 180-181°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Cl}$: C, 73.87; H, 6.80; N, 2.78

Found : C, 73.62; H, 6.81; N, 2.85.

25 実施例 277

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (300mg, 0.90ミリモル) の

- アセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (171 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258 mg, 1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (278 mg, 61%) を得た。
- ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 2.73 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.13 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.66-4.82 (1H, m), 5.10 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.04-7.16 (3H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02-8.10 (1H, m).
- IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1626, 1599, 1582, 1507.
- mp 161-162°C
- Anal. Calcd for C₃₀H₂₉NO₃ClF: C, 71.21; H, 5.78; N, 2.77
- Found: C 71.10; H, 5.94; N, 2.53.

実施例 278

- N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド
- (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 5-クロロナフタレンカルボン酸 (186 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258 mg, 1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-2：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（136mg，29%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (9H, s), 2.72 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.70-4.84 (1H, m), 5.09 (1H, s), 5.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.14-7.62 (8H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1638, 1572, 1507.

mp 132-133°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Cl}_2$: C, 68.97; H, 5.59; N, 2.68

Found: C, 68.68; H, 5.69; N, 2.53.

実施例 279

(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] ベンジル} エチルカルバミン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4-{3-[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5RS) -5-(4-フルオロフェニル) -4-{3-[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.06g, 5.55ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.45g, 6.66ミリモル) および4-N, N-ジメチルピリジン (68mg, 0.56ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (100ml) を加え、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1-1：1）で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (2.17g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.54 (9H, s), 2.62 (1H, dd, $J = 14.4, 9.0$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 5.67 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.73 (1H,

d, $J = 7.8$ Hz), 6.82–7.00 (3H, m), 7.04–7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1823, 1725, 1611, 1597, 1514.

mp 112–113°C

5 Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{SF}_4$: C, 56.05; H, 4.49; N, 2.97

Found : C, 56.08; H, 4.56; N, 2.98.

2) (4RS, 5SR)–5–(4-フルオロフェニル)–2-オキソ–4–{3–[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル}–1, 3-オキサゾリジン–3-カルボン酸 tert-ブチル

10 (4RS, 5SR)–5–(4-フルオロフェニル)–2-オキソ–4–{3–[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}–1, 3-オキサゾリジン–3-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g, 2.12 ミリモル) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に過よう素酸ナトリウム (1.36 g, 6.36 ミリモル) の水溶液 (50 ml) を加えた。反応液を10分攪拌後、塩化ルテニウム (41 mg, 0.21 ミリモル)

15 を加え、終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて、目的物 (0.93 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 4.78–4.92 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.90–7.20 (5H, m), 7.30–7.44 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

20

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1817, 1725, 1611, 1514.

mp 158–159°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{SF}_4$: C, 52.48; H, 4.20; N, 2.78; F, 15.09; S, 6.37

25 Found : C, 52.51; H, 4.00; N, 2.55; F, 15.06; S, 6.40.

3) (1RS, 2SR)–2–(4-フルオロフェニル)–2-ヒドロキシ–1–{3–[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル} エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)–5–(4-フルオロフェニル)–2-オキソ–4–{3–[(トリ

フルオロメチル) スルホニル] ベンジル} -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸
 tert-ブチル (0.90 g, 1.79ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶
 液に0.5規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (10.8 ml, 5.40ミリ
 モル) を加え室温で30分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル
 5 (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マ
 グネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目
 的物 (0.72 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31 (9H, s), 2.74-3.00 (3H, m), 3.96-4.16 (1H, m), 4.69 (1H,
 d, $J = 8.4$ Hz), 4.95 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.32-7.44 (2H, m), 7.50-7.64
 10 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1694, 1510, 1368.

mp 152-153°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SF}_4$: C, 52.83; H, 4.86; N, 2.93

Found: C, 52.67; H, 4.74; N, 2.97.

15 実施例 280

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-
 [(トリフルオロメチル) スルホニル] ベンジル} エチル)-6, 7-ジヒドロ-5
 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) ((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(ト
 20 リフルオロメチル) スルホニル] フェニル} プロパン-1-オール

((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(ト
 リフルオロメチル) スルホニル] ベンジル} エチルカルバミン酸 tert-ブチル
 (620 mg, 1.30ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、0°Cで
 10分攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (30 ml × 2)
 25 で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧
 留去し目的物 (0.52 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.55 (1H, dd, $J = 13.8, 9.9$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 13.8, 3.0$
 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.02-7.12 (2H, m), 7.30-7.42
 (2H, m), 7.52-7.70 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1603, 1508, 1431, 1366.

- 2) N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル}エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド
- 5 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}プロパン-1-オール (260mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (130mg, 0.69ミリモル) および
- 10 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (198mg, 1.03ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (105mg, 0.69ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲル
- 15 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (252mg, 67%) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.82-5.98 (2H, m), 6.13 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52-7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H,
- 20 s), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1508, 1449, 1366.

mp 156-157°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅NO₄SF₄: C, 61.42; H, 4.60; N, 2.56

Found: C, 61.25; H, 4.57; N, 2.57.

25 実施例 281

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル}エチル)-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリ

フルオロメチル) スルホニル] フェニル} プロパン-1-オール (260mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (131mg, 0.69ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (198mg, 1.03ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (105mg, 0.69ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (218mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84-3.20 (3H, m), 4.70-4.86 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.10 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96-7.24 (4H, m), 7.40-7.62 (5H, m), 7.64-7.80 (2H, m), 7.84-7.94 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1642, 1626, 1601, 1514, 1369.

mp 157-158°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{SF}_5$: C, 59.01; H, 3.67; N, 2.55

Found : C, 58.88; H, 3.64; N, 2.53.

実施例 282

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-イソプロピルオキシ安息香酸エチル

3-ヒドロキシ安息香酸エチル (15.2g, 0.10モル) のN, N-ジメチルホルムアミド (100ml) 溶液に、臭化イソプロピル (12.1ml, 0.13モル) とヨウ化ナトリウム (19.5g, 0.13モル) を加えて70°Cで15時間撹拌した。反応液に水 (500ml) を加えて酢酸エチル (500, 200ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、目的物 (12.4g, 64%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35(6H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.90(3H, s), 4.55-4.65(1H, m), 7.07(1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.33(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.50-7.70(2H, m).

2) 3-イソプロピルオキシベンジルアルコール

3-イソプロピルオキシ安息香酸エチル (12.0 g, 61.8ミリモル) のテ
 5 トラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (3.52 g, 92.7ミリモル) を少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、氷冷下で水 (10 ml) を加えて分解した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、目的物 (10.0 g, 97%) を油状物として得た。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(6H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.50-4.65(1H, m), 4.66(1H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.78-6.90(1H, m), 6.90-7.00(2H, m), 7.26(1H, t, $J = 8.2$ Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-イソプロピルオキシベンジルアルコール (7.31 g, 44ミリモル) の酢
 15 酸エチル (50 ml) 溶液に、氷冷下塩化メタンスルホン (3.56 ml, 46ミリモル) とトリエチルアミン (6.69 ml, 48ミリモル) を加えて室温で2.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去し、メシレートを得た。

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (8.41 g, 40ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (1.
 20 60 g, 60%油性, 40ミリモル) を加えて1時間攪拌した。これに上で得たメシレートのジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で10時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1-5:1) で精製して、目的
 25 物 (12.5 g, 87%) を得た。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1736, 1688, 1599, 1508, 1258, 1233, 1157.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30(6H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.28(2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.15(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.40-4.60(1H, m), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.25(3H, m), 7.90-8.10(2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛 (9.12 g, 67.0 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (5.07 g, 134 ミリモル) を少量ずつ加えて、2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (12.0 g, 33.5 ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、再び氷冷し、1 規定塩酸で反応を止めた。混合物を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製して、目的物 (10 g, 83%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1728, 1603, 1510, 1260, 1157.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30(6H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.80-3.00(4H, m), 3.89(2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.40-4.60(1H, m), 5.01(1H, s), 6.58-6.75(3H, m), 6.98-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (9.8 g, 27.2 ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (27.2 ml, 54.4 ミリモル) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸 (100 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、目的物 (7.44 g, 82%) を得た。

mp 101-102°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1694, 1514, 1451, 1292, 1260, 1229, 1152, 1119.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FO}_4$ (MW332.37)

Calcd: C, 68.66; H, 6.37

Found: C, 68.52; H, 6.37

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29(6H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.80-3.15(3H, m), 4.40-4.60(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 6.55-6.80(3H, m), 6.95-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- 5 (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸 (7.14 g, 21.5ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にアジ化ジフェニルホスホリル (6.0 ml, 27.9ミリモル) とトリエチルアミン (4.19 ml, 30.1ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、5時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、
- 10 飽和重曹水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製して、目的物 (14.7 g, 91%) を得た。

mp 114-115°C

- 15 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1582, 1514, 1385, 1248, 1227, 1157.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$ (MW329.36)

Calcd: C, 69.29; H, 6.12; N, 4.25

Found: C, 69.27; H, 6.16; N, 4.26.

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32(6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.05-2.35(2H, m), 4.15-4.60(1H, m), 4.96(1H, brs), 5.78(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.50-6.65(2H, m), 6.70-6.80(1H, m), 7.00-7.25(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).
- 20

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニル]-1-プロパノール

- (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5.85 g, 17.8ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.9 ml, 71.0ミリモル) を加えて5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテ
- 25

ルから結晶化させて、目的物 (5.0 g, 93%) を得た。

mp 98-99°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3364, 1605, 1582, 1508, 1252, 1211, 1154, 1044.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$ (MW303.37)

5 Calcd: C, 71.26; H, 7.31; N, 4.62

Found: C, 71.30; H, 7.46; N, 4.55.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32(6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.28(1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.73(1H, dd, $J = 13.6, 3.0$ Hz), 3.20-3.40(1H, m), 4.45-4.60(1H, m), 4.67(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.45(5H, m).

10 8) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニル]-1-プロパノール (0.46 g, 1.5ミリモル) と 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.34 g, 1.8ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (0.36 g, 2.1ミリモル) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.32 g, 2.1ミリモル) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水 (100ml) を加えて酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、目的物 (0.55 g, 77%) を結晶として得た。

mp 161-162°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3274, 1638, 1510, 1258, 1225, 833.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FNO}_3$ (MW473.58)

Calcd: C, 76.08; H, 6.81; N, 2.96

Found: C, 76.10; H, 6.73; N, 2.89.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.30(6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.90-2.10(2H, m), 2.10-2.30(2H, m), 2.60-2.80(2H, m), 2.96(1H, dd, $J = 14.0, 4.4$ Hz), 4.10(1H, d, $J = 4.4$

Hz), 4.40-4.60(1H, m), 4.60-4.80(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 5.66(1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90-6.00(1H, m), 6.40(1H, d, J = 11.8 Hz), 6.65-6.85(3H, m), 6.95-7.25(7H, m), 7.35-7.50(2H, m).

実施例 283

- 5 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル]-1-ナフトアミド

- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニル]-1-プロパノール (0.46 g, 1.5ミリモル) と 4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.34 g, 1.8ミリモル) のアセトニ
 10 トリル (20 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (0.36 g, 2.1ミリモル) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.32 g, 2.1ミリモル) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカ
 15 ゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、目的物 (0.65 g, 91%) を結晶として得た。

mp 190-191°C

IR ν_{\max}^{KBr} : 3281, 1640, 1624, 1539, 1514, 1256, 1229.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_3$ (MW475.53)

- 20 Calcd: C, 73.25; H, 5.72; N, 2.95

Found: C, 72.87; H, 5.57; N, 2.84.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 (1 drop)) δ : 1.26(6H, d, J = 6.0 Hz), 2.70-3.00(2H, m), 4.40-4.60(1H, m), 4.65-4.85(1H, m), 4.95-5.10(2H, m), 6.70-6.85(3H, m), 6.85-7.60(10H, m), 7.74(1H, d, J = 6.8 Hz), 8.06(1H, d, J = 7.6 Hz).

- 25 実施例 284

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド

- 1) 3-tert-ブチルオキシ安息香酸エチル

3-ヒドロキシ安息香酸エチル (20 g, 0.13モル) のジクロロメタン (2

00 ml) 溶液に、イソブテン (約 30 g) と濃硫酸 (0.5 ml) を加えて 2 日間放置した。反応液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製して、目的物 (17.3 g, 63%) を油状物として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s, Bu^t), 3.91 (3H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.33 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 3-tert-ブチルオキシベンジルアルコール

3-tert-ブチルオキシ安息香酸エチル (16.7 g, 80 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (4.55 g, 120 ミリモル) を少量ずつ加えた。室温で 1 時間攪拌した後、氷冷下で水 (10 ml) を加えて分解した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1-2:1) で精製して、目的物 (12.8 g, 88%) を油状物として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s, Bu^t), 4.66 (2H, d, $H=6.0$ Hz), 6.93 (1H, m), 7.00 (1H, brs), 7.07 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.4$ Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-オキソプロパン酸エチル

3-tert-ブチルオキシベンジルアルコール (10.8 g, 60 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に、氷冷下塩化メタンスルホニル (4.88 ml, 63 ミリモル) とトリエチルアミン (9.2 ml, 66 ミリモル) を加えて室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去し、メシレートを得た。

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (12.6 g, 60 ミリモル) のジメトキシエタン (100 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (2.4 g, 60% 油性, 60 ミリモル) を加えて 10 分間攪拌した。これに上で得たメシレートのジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製して、目的物 (20.1 g, 90%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1686, 1599, 1508, 1485, 1366, 1233, 1152.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28(9H, s, Bu^t), 3.29(2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.56(1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.67-6.90(2H, m), 6.95(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05-7.20(3H, m), 7.90-8.05(2H, m).

- 5 4) (2RS, 3RS) -2- [3-(tert-ブチルオキシ) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸エチル

無水塩化亜鉛 (8.17 g, 60ミリモル) のジエチルエーテル (100ml) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (4.54 g, 120ミリモル) を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷
10 冷し、これに3-(4-フルオロフェニル) -2- [3-(tert-ブチルオキシ) ベンジル] -3-オキソプロパン酸エチル (10.8 g, 30ミリモル) のジエチルエーテル (20ml) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、水で反応を止めた。混合物を5%硫酸水素カリウム水溶液と水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサ
15 ン:酢酸エチル=10:1) で精製して、目的物 (8.9 g, 79%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1728, 1605, 1510, 1260, 1225, 1179, 1154.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.93(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.31(9H, s, Bu^t), 2.90-3.05(3H, m), 3.87(2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.95-5.10(1H, m), 6.70-6.80(1H, m), 6.80(1H,
20 d, $J = 7.8$ Hz), 7.00-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

- 5) (4RS, 5SR) -4- [3-(tert-ブチルオキシ) ベンジル] -5-(4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) -2- [3-(tert-ブチルオキシ) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸エチル (8.8 g, 23.5ミリモ
25 ル) のメタノール (100ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (23.5ml, 47ミリモル) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液 (100ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (200ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS) -2- [3-(tert-ブチルオ

キシ) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸を得た。

上で得た化合物のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にアジ化ジフェニルホ
 スホリル (6.57 ml, 30.6 ミリモル) とトリエチルアミン (4.59 ml,
 32.9 ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、2時間加熱還流した
 5 後、反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で
 抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。
 残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1-2:1)
 で精製して、目的物 (6.92 g, 86%) を得た。

mp 131-132°C

10 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1742, 1603, 1514, 1364, 1240, 1223, 1148.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_3$ (MW343.40)

Calcd: C, 69.95; H, 6.46; N, 4.08

Found: C, 69.96; H, 6.38; N, 4.11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s, Bu^t), 2.10-2.40 (2H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 4.91 (1H,
 15 brs), 5.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.60-6.80 (2H, m), 6.80-6.95 (1H, m),
 7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.50 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニ
 ル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-5-(4-
 20 フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.6 g, 19.2 ミリモ
 ル) のエタノール (30 ml) 溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.6 ml,
 1, 76.9 ミリモル) を加えて4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (1
 50 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテル
 25 から結晶化させて、目的物 (5.86 g, 96%) を得た。

mp 132-133°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3362, 3295, 1601, 1582, 1507, 1485, 1363, 1208, 1152, 1036.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$ (MW317.40)

Calcd: C, 71.90; H, 7.62; N, 4.41

Found: C, 71.69; H, 7.65; N, 4.35.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(9H, s, Bu^t), 2.29(1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.74(1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.20-3.35(1H, m), 4.66(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.75-6.90(3H, m), 7.70-7.25 (3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

- 5 7) 4-フルオロ-N- [(1RS, 2SR)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル) エチル] -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ) フェニル] -1-(4-フルオロフェニル) -1-プロパノール (1.59 g, 5.0ミリモル) と4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (1.14 g, 6.0ミリモル) のアセ
10 トニトリル (30ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.20 g, 7.0ミリモル) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.07 g, 7.0ミリモル) を加えて室温で5時間攪拌した。
反応液に水 (100ml) を加えて酢酸エチル (150ml) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲ
15 ルクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 10:1) で精製して、目的物 (2.27 g, 93%) を結晶として得た。

mp 180-181°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3420, 3312, 1644, 1539, 1508, 1223, 1150.

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_3$ (MW489.55)

- 20 Calcd: C, 73.60; H, 5.97; N, 2.86

Found: C, 73.61; H, 6.00; N, 2.76.

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(9H, s, Bu^t), 2.73(1H, dd, J = 14.1, 10.6 Hz), 3.03(1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 3.90(1H, d, J = 3.6 Hz), 4.70-4.90(1H, m), 5.00-5.15(1H, m), 5.85(1H, brd, J = 4.4 Hz), 6.80-7.30(8H, m), 7.4-7.60(4H, m), 7.83(1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08(1H, d, J = 7.2 Hz).
- 25

実施例 285

N- [(1RS, 2SR)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル) エチル] -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]
 -1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (0.48 g, 1.5ミリモル)
 と6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.34
 g, 1.8ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-
 5 ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.36 g, 2.1ミリモル)
 と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.32 g, 2.1ミリモル) を加
 えて室温で5時間攪拌した。反応液に水 (100ml) を加えて酢酸エチル (15
 0ml) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留
 去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1
 10 -3:1) で精製して、目的物 (0.63 g, 86%) を結晶として得た。

mp 149-150°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3303, 1638, 1537, 1512, 1443, 1256, 1225, 1150, 1032.

Anal. Calcd for C₃₁H₃₄FN₃ (MW487.61)

Calcd: C, 76.36; H, 7.03; N, 2.87

15 Found: C, 76.29; H, 7.20; N, 2.80.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (9H, s, Bu^t), 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m),
 2.60-2.80 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 7.3, 4.4 Hz), 4.06 (1H, d, J = 4.0 Hz),
 4.60-4.80 (1H, m), 5.01 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.65 (1H, brd, J = 8.0 Hz),
 5.90-6.05 (1H, m), 6.25 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.78-7.30 (9H, m), 7.30-7.50 (2H,
 20 m).

実施例 286

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキ
 シ-1-(3-ヒドロキシベンジル) エチル] -1-ナフトアミド

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR) -1-(3-tert-ブチルオキシベンジ
 25 ル) エチル] -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド (0.
 30 g, 0.61ミリモル) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液にトリフルオ
 ロ酢酸 (5ml) を加えて、50°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物
 をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=5:1) で精製し
 て、目的物 (0.18 g, 68%) を結晶として得た。

mp 179-180°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1601, 1537, 1512, 1262, 1231, 1157, 1053.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$ (MW433.45)

Calcd: C, 72.05; H, 4.88; N, 3.23

5 Found: C, 71.61; H, 5.14; N, 3.07.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.50-2.75(2H, m), 3.10-3.30(1H, m), 4.30-4.55(1H, m), 4.55-4.65(1H, m), 5.73(1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.60-6.75(3H, m), 7.00-7.70(9H, m), 7.99(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.25-8.40(1H, m), 9.21(1H, s).

実施例 287

10 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸ベンジル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.278 g (0.769ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 0.13 g (1.54ミリモル) をテトラヒドロフラン 10 ml 中で攪拌しながら室温でクロロ炭酸ベンジル 0.12 ml (0.85ミリモル) を、そのまま 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量 0.344 g 収率 90%

mp 136-137°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 2.64-2.91 (3H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 4.82 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 4.85-5.04 (3H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.96-7.09 (5H, m), 7.21-7.39 (8H, m); IR (KBr) 3326, 1692, 1545, 1198, 1115 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 60.61; H, 4.48; N, 2.83. Found: C, 60.81; H, 4.53; N, 2.99.

25

実施例 288

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 6-ジメチ

ル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (E)-4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチル

60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物17.8g (445ミリモル) をトルエン300ml中に懸濁し、ジエチルホスホ酢酸エチル99.8g (445ミリモル)のトルエン50ml溶液を室温で加え、30分間攪拌した。これに2, 2-ジメチル-3-フェニルプロパナール (Tetrahedron Lett., 1273-1275 (1973) 参照) 60.16g (370.8ミリモル)のトルエン50ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=20/1-9/1)、目的物を得た。

無色液体 収量55.97g 収率65%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.06 (6H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.20-7.38 (3H, m); IR (neat) 2963, 1717, 1310, 1167, 1038, 702 cm^{-1}

2) 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸エチル

(E)-4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチル55.97g (240.9ミリモル)のエタノール150ml溶液を10%パラジウム/炭素 (50%含水) 5gを触媒として、室温常圧で一晩水素添加した。反応液の触媒をろ別し、触媒はエタノールで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。

無色液体 収量45.47g 収率81%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.86 (6H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.56-1.64 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.51 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20-7.32 (3H, m); IR (neat) 2961, 1736, 1171, 704 cm^{-1}

3) 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸

4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸エチル45.47g (194.0ミリ

モル)、水酸化ナトリウム15.5g(388ミリモル)、水200ml、メタノール200ml、テトラヒドロフラン100mlの混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮後、水で希釈した。これをジエチルエーテルで洗浄した後、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(酢酸エチル)、目的物を得た。

無色液体 収量38.35g 収率96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.88 (6H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.52 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.21-7.32 (3H, m); IR (neat) 3100-2850, 1715, 1452, 1416, 1302, 702 cm⁻¹

4) 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン

4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸38.30g(185.7ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド0.1mlのテトラヒドロフラン150ml溶液に室温で塩化オキザリル24.3ml(279ミリモル)を滴下した後、そのまま0.5時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム49.5g(371ミリモル)の塩化メチレン250ml懸濁液を撹拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン800ml溶液を2日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量29.55g 収率85%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.02 (6H, s), 1.45-1.51 (2H, m), 2.62 (2H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 7.2 Hz), 7.31 (1H, dt, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.43 (1H, dt, J = 1.6 Hz, 7.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.4 Hz); IR (neat) 2953, 2928, 1682, 1601, 1468, 1289, 770 cm⁻¹

5) 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロ

ヘプテン-5-オール

8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
 テン-5-オン 29.20 g (155.1 ミリモル) のメタノール 150 ml 溶液に、
 氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 5.87 g (155 ミリモル) を少しずつ加えた
 5 後、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集
 めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル=9/
 1-6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 28.96 g 収率 98%

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.72 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.54-1.97 (4H, m),
 1.78 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.67 (2H, br s), 4.85-4.93 (1H, m), 7.02 (1H, dd,
 $J = 1.6$ Hz, 7.2 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 7.0$ Hz); IR (neat)
 3353, 2951, 2928, 1456, 1044, 756 cm^{-1}

6) 4-(ヒドロキシメチル)-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-
 15 5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
 テン-5-オール 28.72 g (150.9 ミリモル) と N, N, N', N'-テト
 ラメチルエチレンジアミン 50.1 ml (332 ミリモル) のヘキサン 200 ml
 溶液に、氷冷下で 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 208 ml (332
 20 ミリモル) を滴下した後、35℃で一晩攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し
 た後、砕いたドライアイス 50 g を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液
 を水で希釈した後、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層
 を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1) に通し、7, 7
 25 -ジメチル-7, 8, 9, 9a-テトラヒドロシクロヘプタ [c d] [2] ベンゾフ
 ラン-2 (6H)-オンの粗生成物 (31.00 g) を黄色の湿った固体として得た。

水素化リチウムアルミニウム 5.73 g (151 ミリモル) のテトラヒドロフラン
 200 ml 懸濁液に、氷冷下、上で得た固体のテトラヒドロフラン 100 ml 溶
 液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 6 ml、15%水酸

化ナトリウム水溶液 6 ml、水 15 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝ 6
5 / 1-1 / 2）、ヘキサンより結晶化して目的物を得た。

白色結晶 収量 19.15 g 収率 58%

mp 107-108°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.76 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.16-1.28 (1H, m), 1.68-1.82 (1H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.30 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.63 (1H, br t, J = 5.3 Hz), 2.93 (1H, br s), 3.22 (1H, d, J = 13.8 Hz),
10 4.58 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 11.9 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 5.7 Hz, 11.9 Hz), 5.24-5.32 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.08-7.17 (2H, m); IR (KBr) 3312, 2951, 1402, 1016, 997, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₂₀O₂: C, 76.33; H, 9.15. Found: C, 76.37; H, 9.28.

7) 4-[[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール
15

4-(ヒドロキシメチル)-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール 18.87 g (85.65 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.5 g、トリエチルアミン 14.3 ml (1
20 03 ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に、室温で tert-ブチルジメチルクロシラン 14.2 g (94.2 ミリモル) を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝ 15 / 1-9 / 1）、目的
25 物を得た。

無色液体 収量 28.90 g 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.08 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.76 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.99 (3H, s), 1.16-1.30 (1H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.30 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.02 (1H, br s), 3.23 (1H, d, J = 14.0 Hz),

4.64 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.23–5.31 (1H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.06–7.15 (2H, m); IR (neat) 3391, 2951, 2928, 2857, 1470, 1254, 1076, 837, 775 cm^{-1}

8) tert-ブチル (6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン

4-[[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] メチル]-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 28.90 g (86.38ミリモル)、トリエチルアミン24.1ml (173ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン1.06 g (8.64ミリモル) のアセトニトリル100ml 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド14.8 g (130ミリモル) のアセトニトリル10ml 溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム5.49 g (130ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド100ml にとかし1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン25.8ml (173ミリモル) を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。

20 淡黄色液体 収量10.25 g 収率38%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.09 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.01 (6H, s), 1.65 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.32 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.25 (1H, td, $J = 7.0$ Hz, 10.7 Hz), 6.64 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (neat) 2953, 2928, 1464, 1256, 1111, 1074, 837, 775 cm^{-1}

9) 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール

tert-ブチル (6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン7.306 g (23.08ミリモル)

のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に室温で 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 27.7 ml (27.7 ミリモル) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 4.484 g 収率 96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.02 (6H, s), 1.59 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.67 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.35 (2H, s), 4.70 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.32 (1H, td, $J = 7.0$ Hz, 10.6 Hz), 6.79 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.11-7.31 (3H, m); IR (neat) 3318, 2951, 1454, 774 cm^{-1}

10) 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イル
15 メタノール 4.429 g (21.90 ミリモル) のアセトン 100 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 5.47 g (53.7 ミリモル) と濃硫酸 4 ml を水 15 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 20 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で 3 回洗
20 浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

黄色結晶 収量 3.087 g 収率 65%

mp 132-134°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.03 (6H, s), 1.66 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.37 (2H, s), 6.33 (1H, td, $J = 7.3$ Hz, 10.6 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 1.3$ Hz, 7.5 Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3050-2550, 1682, 1464, 1451, 1308, 1279, 775 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.97; H, 7.57.

11) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 6

-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.367 g (1.016ミリモル)、6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.22 g (1.02ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.16 g (1.02ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.19 g (1.02ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.443 g 収率 78%

mp 115-116°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.99 (6H, s), 1.64 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.29 (2H, s), 2.79 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.78 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.59-4.68 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.13 (1H, td, J = 7.1 Hz, 10.6 Hz), 6.34 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.01-7.14 (7H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3287, 1638, 1512, 1227, 1200, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₀F₅NO₃: C, 66.54; H, 5.40; N, 2.50. Found: C, 66.47; H, 5.46; N, 2.49.

実施例 289

N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 12.5 g (60.0ミリモル)、N-ブモスクシンイミド 10.7 g (60.0ミリモル)、2, 2'

-アゾビス (イソブチロニトリル) 30 mg の四塩化炭素 30 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 11.63 g (49.98 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 2.00 g (50.0 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色結晶 収量 12.58 g 収率 57%

mp 49-51°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.04-7.14 (3H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (KBr) 1725, 1661, 1434, 1215, 1148, 1132 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₅ClF₄O₄S: C, 49.27; H, 3.45. Found: C, 49.24; H, 3.20.

2) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 7.76 g (57.0 ミリモル) をジエチルエーテル 150 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 4.31 g (114 ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル 12.50 g (28.48 ミリモル) を氷冷下で加

え、室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1-1／1）、目的物を得た。

無色液体 収量12.70g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.00 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.95-3.09 (3H, m), 3.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.96 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.14 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.75 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 7.9$ Hz); IR (neat) 3463, 1725, 1451, 1302, 1277, 1198, 1125, 801 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 14.27g (32.37ミリモル)、水酸化ナトリウム2.39g (6.47ミリモル)、メタノール50ml、テトラヒドロフラン50mlの混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量9.181g 収率69%

mp 105-106°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.03-3.11 (3H, m), 5.15-5.17 (1H, m), 5.89 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3358, 3100-2550, 1692, 1453, 1287, 1204, 1117, 801 cm^{-1} ;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 46.56; H, 3.17. Found: C, 46.59; H, 3.20.

4) (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸 8.996 g (21.79ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液にトリエチルアミン 3.65 ml (26.2ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 6.60 g (24.0ミリモル) を加え、一晚加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、目的物を得た。

褐色液体 収量 8.480 g 収率 95%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.55 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 14.0 Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 4.6$ Hz, 13.4 Hz), 4.20-4.31 (1H, m), 5.19 (1H, br s), 5.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.87 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.2 Hz), 7.34 (1H, t, $J = 7.9$ Hz); IR (neat) 3274, 1761, 1451, 1196, 1119, 1001 cm^{-1}

5) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール
 15 (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 8.480 g (20.69ミリモル) と水酸化ナトリウム 3.31 g (82.8ミリモル) をエタノール 40 ml-水 3 ml 中で、4時間加熱還流した。反応液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。

黄色液体 収量 7.648 g 収率 96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.45 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 13.8 Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 13.5 Hz), 3.27-3.36 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.1 Hz), 6.78 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); IR (neat) 3360-2860, 1586, 1487, 1451, 1302, 1279, 1196, 1121, 801 cm^{-1}

6) N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-

1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 0.582 g (1.516ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.29 g (1.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.23 g (1.52ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.29 g (1.52ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.623 g 収率 74%

mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.95-2.07 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.96 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.6 Hz), 6.27 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.83 (2H, s), 7.02-7.21 (6H, m), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz); IR (KBr) 3264, 1640, 1537, 1451, 1202, 1117 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₄ClF₄NO₃S: C, 58.54; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 58.29; H, 4.36; N, 2.47.

実施例 290

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル

4-ブロモアセトフェノン (80 g, 0.40モル) とエタノール (1 ml)、炭酸ジエチル (350 ml) の混合液に水素化ナトリウム (32 g, 60%油性) を氷冷下に少量ずつ加えて室温で4時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、6規定

塩酸 (200 ml) を加えて、酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1-5 : 1) で精製して、目的物 (108.9 g, 定量的) を油状物として得た。

5 IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1742, 1688, 1586, 1424, 1323, 1264, 1200, 1073, 1009.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26 (3H \times 3/4, t, $J = 7.2$ Hz), 1.31 (3H \times 1/4, t, $J = 7.2$ Hz), 3.96 (2H \times 3/4, s), 4.21 (2H \times 3/4, q, $J = 7.2$ Hz), 4.27 (2H \times 1/4, q, $J = 7.2$ Hz), 5.65 (1H \times 1/4, s), 7.50-7.70 (2H \times 5/4, m), 7.75-7.90 (2H \times 3/4, m).

2) 3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (25 g, 0.12 モル) の酢酸エチル (400 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (21.4, 0.12 モル) と 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.2 g) を加えて 2.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンを得た。3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (27.1 g, 100 ミリモル) のジメトキシエタン (150 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (4.0 g, 60% 油性, 0.1 モル) を加えて 1 時間攪拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンのジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水 (300 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: トルエン = 1 : 2-1 : 5) で精製し、ヘキサンから結晶化させて、目的物 (21.1 g, 44%) を得た。

mp 48-49°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1721, 1684, 1588, 1277, 1198, 1134, 845.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrF}_4\text{O}_4$ (MW 477.24)

Calcd: C, 50.33; H, 3.96

Found: C, 55.55; H, 3.83

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.12(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33(2H, d, J = 8.0 Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.55(1H, t, J = 7.0 Hz), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 2.2 Hz), 7.00-7.20(3H, m), 7.20-7.35(1H, m), 7.42(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.89(2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛(11.4 g, 83.8ミリモル)のジエチルエーテル(200 ml)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(6.34 g, 168ミリモル)を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(20 g, 41.9ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、再び氷冷し、2規定塩酸で反応を止めた。得られた混合物を酢酸エチル(200, 100 ml)で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-2:1)で精製して、目的物(20 g, 定量的)を無色油状物として得た。

IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1715, 1590, 1487, 1302, 1279, 1198, 1123, 1011.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.95(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-3.15(4H, m), 3.90(2H, d, J = 7.2 Hz), 5.02(1H, br), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.90-7.15(3H, m), 7.20-7.40(3H, m), 7.40-7.60(2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(19.5 g, 40.7ミリモル)のメタノール(100 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(40.7 ml, 81.4ミリモル)を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応液に6規定塩酸(50 ml)を加えて酸性とした後、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。

残留物をヘキサンから結晶化させて、目的物 (16.7 g, 91%) を得た。

mp 85-86°C

IR ν_{\max}^{KBr} : 1696, 1487, 1279, 1206, 1127.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrF}_4\text{O}_4$ (MW451.21)

5 Calcd: C, 47.91; H, 3.35

Found: C, 47.97; H, 3.33

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.85-3.15 (3H, m), 5.06 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 2.8$ Hz), 6.90-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

- 10 5) (4RS, 5SR) -5- (4-ブロモフェニル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(2RS, 3RS) -3- (4-ブロモフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸 (16.2 g, 35.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にアジ化ジフェニルホスホ
15 リル (10.0 ml, 46.7ミリモル) とトリエチルアミン (7.0 ml, 50.3ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、2時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1-1 : 1) で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて濾取して、目的
20 物 (14.7 g, 91%) を得た。

mp 136-137°C

IR ν_{\max}^{KBr} : 1738, 1489, 1200, 1125, 848.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrF}_4\text{NO}_3$ (MW448.21)

25 Calcd: C, 48.24; H, 3.15; N, 3.13

Found: C, 48.30; H, 2.87; N, 3.14.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.15-2.40 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.03 (1H, brs), 5.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.2, 2.7$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-5-(4-ブロモフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (14.0 g, 31.2ミリモル) のエタノール (50ml) 溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (15.6ml, 125ミリモル) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml×2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて、目的物 (12.8g, 97%) を得た。

10 mp 84-86°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3362, 1611, 1588, 1485, 1308, 1196, 1119, 1034, 1007.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrF}_4\text{NO}_2$ (MW422.21)

Calcd: C, 48.36; H, 3.82; N, 3.32

Found: C, 48.59; H, 3.57; N, 3.37.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36(1H, dd, $J = 13.4, 10.6$ Hz), 2.76(1H, dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz), 3.20-3.40(1H, m), 4.65(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.91(1H, tt, $J = 53.1, 2.8$ Hz), 6.99(1H, s), 7.06(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.20-7.40(3H, m), 7.51(2H, d, $J = 8.6$ Hz).

7) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール 5.647g (13.37ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 2.52g (13.4ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 2.05g (13.4ミリモル) をアセトニトリル 40ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 2.56g (13.4ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通

した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 7.306 g 収率 92%

mp 184-185°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.9 Hz, 11.4 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.03-7.17 (4H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3260, 1640, 1532, 1487, 1198, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₆BrF₄NO₃: C, 58.80; H, 4.42; N, 2.36. Found: C, 58.75; H, 4.43; N, 2.35.

実施例 291

N-[(1RS, 2SR)-2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.511 g (0.863 ミリモル)、フェニルボロン酸 0.16 g (1.29 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.10 g (0.086 ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.18 g (1.73 ミリモル)をトルエン 8 ml-水 8 ml中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.269 g 収率 53%

mp 122-123°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H,

dd, $J = 4.5$ Hz, 14.7 Hz), 3.60 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.72 – 4.82 (1H, m), 5.11 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.4$ Hz, 11.6 Hz), 6.23 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.97 – 7.17 (6H, m), 7.31 – 7.64 (10H, m); IR (KBr) 3250 , 1634 , 1530 , 1487 , 1285 ,
 5 1194 , 1115 , 770 , 700 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O} \cdot 0.5\text{i-Pr}_2\text{O}$: C, 71.04; H, 5.99; N, 2.18. Found: C, 70.75; H, 5.99; N, 2.23.

実施例 292

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフル
 オロエトキシ)ベンジル]-2-[4-(3-チエニル)フェニル]エチル]-6, 7-
 10 ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒド
 ロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.519 g (0.87
 6 ミリモル)、チオフェン-3-ボロン酸 0.17 g (1.31 ミリモル)、テトラ
 15 キス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.10 g (0.088 ミリモ
 ル)と炭酸ナトリウム 0.19 g (1.75 ミリモル)をトルエン 8 ml-水 8 ml
 中で、 90°C で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。
 集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル= $3/1-1/$
 20 1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得
 た。

淡褐色粉末 収量 0.334 g 収率 64%

mp 178 – 179°C ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.92 – 2.04 (2H, m), 2.14 – 2.23 (2H,
 m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.7 Hz), 3.03 (1H,
 25 dd, $J = 4.6$ Hz, 14.4 Hz), 3.63 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.67 – 4.81 (1H, m), 5.07
 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz,
 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, $J = 5.0$ Hz, 12.2 Hz), 6.22 (1H, d, $J = 11.8$ Hz),
 6.95 – 7.17 (6H, m), 7.26 – 7.50 (6H, m), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz); IR (KBr)
 3283 , 2936 , 1640 , 1532 , 1200 , 1123 , 783 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_3\text{S}$: C,

66.54; H, 4.91; N, 2.35. Found: C, 66.37; H, 4.86; N, 2.28.

実施例 293

N-[(1RS, 2SR)-2-(2'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-
2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]
5 エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒド
10 ロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.529 g (0.89
3ミリモル)、2-クロロフェニルボロン酸 0.42 g (2.68ミリモル)、テ
トラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g (0.18ミリ
15 モル)と炭酸ナトリウム 0.38 g (3.58ミリモル)をトルエン 8 ml-水 8
ml中で、90℃で2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し
た。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-
15 1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.203 g 収率 36%

mp 172-173℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H,
m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.07 (1H,
dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.62 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.11
20 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz,
53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 11.7 Hz),
6.96-7.16 (6H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.46-7.54 (5H, m); IR (KBr) 3753, 3233,
3061, 1640, 1306, 1198, 1123, 1030, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃:
C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 66.99; H, 5.05; N, 2.08.

25 実施例 294

N-[(1RS, 2SR)-2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-
2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]
エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500 g (0.844ミリモル)、4-クロロフェニルボロン酸 0.26 g (1.69ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0.20 g (0.17ミリモル) と炭酸ナトリウム 0.27 g (2.53ミリモル) をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、90°Cで2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

10 淡褐色結晶 収量 0.136 g 収率 26%

mp 167-168°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 3.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.71-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3289, 2932, 1638, 1530, 1487, 1204, 1123, 1096, 818 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.37; H, 4.87; N, 2.15.

20 実施例 295

N- [(1RS, 2SR) -2- (3'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
N- [(1RS, 2SR) -2- (4-プロモフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500 g (0.844ミリモル)、3-クロロフェニルボロン酸 0.26 g (1.69ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0.20 g (0.17ミリモル) と炭酸ナトリウム 0.27 g (2.53ミリモル) をトルエン 10 ml-水

10 ml 中で、90℃で2日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1-1／1）、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 淡褐色結晶 収量0.165 g 収率31%

mp 131-132℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.66 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.28-7.43 (3H, m), 7.46-7.60 (6H, m); IR (KBr) 3270, 2938, 1640, 1514, 1200, 1125, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.42; H, 4.80; N, 2.10.

実施例 296

15 N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒド
20 ロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド0.530 g (0.895ミリモル)、2-メトキシフェニルボロン酸0.20 g (1.34ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.10 g (0.089ミリモル)と炭酸ナトリウム0.19 g (1.79ミリモル)をトルエン8 ml-水8 ml 中で、90℃で1日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1-1／1）、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.307 g 収率55%

mp 148–150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95–2.05 (2H, m), 2.16–2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.74–4.82 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97–7.18 (8H, m), 7.28–7.36 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3264, 2938, 1638, 1528, 1487, 1275, 1190, 1117, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₃F₄NO₄·0.2H₂O: C, 69.38; H, 5.40; N, 2.25. Found: C, 69.11; H, 5.33; N, 2.05.

実施例 297

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500 g (0.844ミリモル)、4-メトキシフェニルボロン酸 0.26 g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.27 g (2.53ミリモル)をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.310 g 収率 59%

mp 162–163°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.94–2.03 (2H, m), 2.15–2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.86 (3H, s), 4.73–4.81 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J

= 11.7 Hz), 6.96-7.16 (8H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3299, 2930, 1638, 1530, 1503, 1277, 1229, 1198, 1125, 820 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.69; H, 5.17; N, 2.10.

5 実施例 298

- N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500 g (0.844ミリモル)、3-メトキシフェニルボロン酸 0.26 g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.27 g (2.53ミリモル)をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.241 g 収率 46%
- mp 79-81℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.87 (3H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 7.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.03-7.20 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3268, 2932, 1638, 1518, 1483, 1298, 1277, 1194, 1121, 779 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.76; H, 5.70; N, 2.07.

実施例 299

N-[(1RS, 2SR)-2-(4'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

- 5 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.822 g (1.388ミリモル)、4-ホルミルフェニルボロン酸 0.31 g (2.08ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.16 g (0.14ミリモル) と炭酸ナトリウム 0.29 g (2.78ミリモル) をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 15 白色粉末 収量 0.214 g 収率 25%

- mp 174-176℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.97-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.3 Hz), 3.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 5.14 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.6 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.06 (1H, s); IR (KBr) 3324, 2940, 1701, 1626, 1605, 1532, 1308, 1275, 1200, 1119, 806, 774 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₁F₄NO₄: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 69.89; H, 5.19; N, 2.01.

実施例 300

N-[(1RS, 2SR)-2-(3'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N- [(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.812 g (1.371ミリモル)、3-ホルミルフェニルボロン酸 0.41 g (2.74ミリモル)、
 5 テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g (0.27ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.44 g (4.11ミリモル)をトルエン 10 ml、水 10 ml 中で、90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3
 10 /1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 0.285 g 収率 34%

mp 103-105℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.67 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 5.14
 15 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.9 Hz), 6.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57-7.67 (5H, m), 7.88 (2H, dd, J = 2.1 Hz, 7.2 Hz), 8.12 (1H, s), 10.10 (1H, s); IR (KBr) 3264, 2938, 1701, 1640, 1518, 1449, 1304, 1279, 1198, 1123, 793 cm⁻¹; Anal. Calcd for
 20 C₃₆H₃₁F₄NO₄: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 70.08; H, 5.19; N, 2.16.

実施例 301

N- [(1RS, 2SR)-2-(2'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 25 N- [(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.812 g (1.371ミリモル)、2-ホルミルフェニルボロン酸 0.41 g (2.74ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g (0.27ミ

リモル)と炭酸ナトリウム0.44g(4.11ミリモル)をトルエン10ml-
 水10ml中で、90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回
 抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留
 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3
 5 /1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
 淡褐色結晶 収量0.423g 収率50%

mp 195-196℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H,
 m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.06 (1H,
 dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.16
 10 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.7 Hz,
 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.26 (1H, d, J = 11.7 Hz),
 6.98-7.18 (6H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40-7.68 (7H, m), 8.04 (1H,
 d, J = 8.1 Hz), 9.99 (1H, s); IR (KBr) 3227, 2930, 1688, 1636, 1304, 1198,
 1123, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₁F₄NO₄: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found:
 15 C, 70.00; H, 5.13; N, 2.20.

実施例302

N-[(1RS, 2SR)-2-[2'-(ヒドロキシメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-
 20 カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(2'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサ
 ミド168mg(0.272ミリモル)のメタノール3ml溶液に室温で、水素化
 25 ホウ素ナトリウム10mg(0.27ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌
 した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま1時間攪拌した。生じた
 沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得
 た。

白色粉末 収量137mg 収率81%

mp 152-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.60 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 2.86 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.9 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.6 Hz), 3.62 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.62 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 5.11 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, $J = 5.8$ Hz, 11.6 Hz), 6.25 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.04-7.17 (5H, m), 7.27-7.43 (6H, m), 7.51-7.58 (3H, m); IR (KBr) 3289, 1638, 1526, 1200, 1125, 1036, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.47; H, 5.39; N, 2.16.

10 実施例 303

N-[(1RS, 2SR)-2-[3'-(ヒドロキシメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

15 N-[(1RS, 2SR)-2-(3'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1.23 mg (0.199 ミリモル) のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 8 mg (0.20 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量 101 mg 収率 82%

25 mp 178-179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.74 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 14.6 Hz), 3.05 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.60 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 4.78 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.11 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 3.2$ Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.9$ Hz, 11.7 Hz), 6.24 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.98-7.16 (6H, m), 7.26-7.64 (9H, m); IR (KBr) 3268, 1638, 1532, 1198, 1127, 787 cm^{-1} ; Anal. Calcd for

$C_{36}H_{33}F_4NO_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.47; H, 5.22; N, 2.15.

実施例 304

N-[(1RS, 2SR)-2-[4'-(ヒドロキシメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 107 mg (0.173ミリモル) のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 7 mg (0.17ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。
白色粉末 収量 85 mg 収率 80%

mp 189-191°C; 1H -NMR ($CDCl_3$ -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.95-2.01 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.69 (1H, br s), 4.72 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.87 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.6 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.20 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.02-7.16 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.56-7.63 (6H, m); IR (KBr) 3268, 1636, 1520, 1206, 1119 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{36}H_{33}F_4NO_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.53; H, 5.24; N, 2.14.

実施例 305

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-メチル-3-フェニルブタン酸

粉末状マグネシウム 9.56 g (393ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをテトラヒ

ドロフラン10ml中で攪拌しながら、1-クロロ-2-メチル-2-フェニルプロパン26.53g(157.3ミリモル)、1,2-ジブromoエタン29.6g(157ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml溶液を反応液がゆるやかに還流する速度で滴下した。滴下終了後、60℃で4時間攪拌した。この反応液を-78℃
5 に冷却し、砕いたドライアイス50gを注意して加え、反応液を攪拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層の溶媒を減圧留去した。得られた残留物を水酸化ナトリウム6gと水200mlと混合した。得られた水溶液をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層
10 を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

黄色液体 収量20.83g 収率74%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.47 (6H, s), 2.65 (2H, s), 7.17-7.40 (5H, m), 10.48 (1H, br s); IR (neat) 2967, 1699, 1634, 1260, 1167, 772, 700 cm⁻¹

2) 3-メチル-3-フェニル-1-ブタノール

15 水素化リチウムアルミニウム8.62g(228ミリモル)のテトラヒドロフラン200ml懸濁液に、氷冷下、3-メチル-3-フェニルブタン酸20.26g(113.7ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷した後、水8ml、15%水酸化ナトリウム水溶液8ml、水20mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量18.09g 収率97%

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.00 (1H, t, J = 5.3 Hz), 1.35 (6H, s), 1.95 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.44-3.54 (2H, m), 7.14-7.40 (5H, m); IR (neat) 3333, 2965, 1497, 1445, 1057, 1022, 764, 700 cm⁻¹

3) 5,5-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸

3-メチル-3-フェニル-1-ブタノール18.09g(110.1ミリモル)、トリエチルアミン23.0ml(165ミリモル)の酢酸エチル150ml溶液に

氷冷下、塩化メタンスルホニル 15.1 g (132 ミリモル) の酢酸エチル 30 ml 溶液を滴下し、そのまま 15 分間攪拌した。生じた沈殿 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた酢酸エチル溶液を、減圧下濃縮し、メシレート粗生成物を黄色液体として得た。

- 5 マロン酸ジエチル 22.8 g (132 ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に氷冷下で 60% 水素化ナトリウムのパラフィン懸濁物 5.29 g (132 ミリモル) を徐々に加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに、上で得た液体のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を室温で滴下し、60℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えて攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/1)、(3-メチル-3-フェニルブチル) マロン酸ジエチル (31.8 g) を無色液体として得た。
- 10

- 上で得た液体と濃塩酸 50 ml を酢酸 100 ml 中で 100℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧留去した後、得られた残留物を 175℃で 4 時間攪拌し、目的物を得た。
- 15

黄色液体 収量 18.86 g 収率 83%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.21-1.47 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.63-1.69 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7.29-7.35 (4H, m); IR (neat)
- 20 2963, 1709, 1279, 766, 700 cm⁻¹

4) 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン

- 5, 5-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸 18.86 g (91.43 ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に室温で塩化オキザリル 12.0 ml (137 ミリモル) を滴下した後、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。
- 25 塩化アルミニウム 24.4 g (183 ミリモル) の塩化メチレン 100 ml 懸濁液を攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン 400 ml 溶液を 2 日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化

メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル＝15／1-6／1）、目的物を得た。

5 黄色液体 収量5.780 g 収率34%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.36 (6H, s), 1.83-2.02 (4H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.36-7.43 (3H, m); IR (neat) 2965, 1684, 1597, 1456, 1250, 764 cm⁻¹

5) 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロ
10 ヘプテン-5-オール

9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
テン-5-オン5.780 g (30.70ミリモル) のメタノール40ml溶液に、
氷冷下、水素化ほう素ナトリウム1.16 g (30.7ミリモル) を少しずつ加え
た後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで
15 2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢
酸エチル＝9／1-6／1）、目的物を得た。

黄色液体 収量5.245 g 収率90%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.33 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.61-1.94 (5H, m),
20 1.76 (1H, d, J = 4.5 Hz), 2.01-2.10 (1H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 7.19-7.25
(2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m); IR (neat) 3335, 2926, 1476,
1443, 1362, 1030, 760 cm⁻¹

6) 4-ブromo-9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a]
シクロヘプテン-5-オール

25 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
テン-5-オール5.128 g (26.95ミリモル) とN, N, N', N'-テト
ラメチルエチレンジアミン6.89 g (59.3ミリモル) のヘキサン100ml
溶液に、氷冷下で1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液37.1ml (59.
3ミリモル) を滴下した後、35℃で一晩攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却

した後、1, 2-ジブロモテトラフルオロエタン 14.0 g (53.9ミリモル) を加え、攪拌しながら室温まで昇温し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製
5 し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。

黄色固体 収量 4.614 g 収率 64%

ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 91-92°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.38 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.54-1.62 (1H, m), 1.71-1.88 (2H, m), 2.05-2.36 (3H, m), 2.22 (1H, d, J = 4.8 Hz),
10 5.56-5.59 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.42-7.45 (2H, m); IR (KBr) 3354, 2955, 1447, 945, 918, 775, 747 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₇BrO: C, 58.01; H, 6.37. Found: C, 58.34; H, 6.51.

7) 1-ブロモ-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン

15 4-ブロモ-9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 4.402 g (16.35ミリモル) と p-トルエンスルホン酸一水和物 0.31 g (1.64ミリモル) のトルエン 80 ml 溶液をディーン-スタークトラップを取り付けた反応容器中で脱水条件下 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。
20

無色液体 収量 3.887 g 収率 95%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.34 (6H, s), 1.83 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.42-2.52 (2H, m), 6.05 (1H, td, J = 4.4 Hz, 12.5 Hz), 6.91 (1H, td, J = 1.9 Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz); IR (neat) 2965, 2919, 1454, 1420, 1404, 885, 766 cm⁻¹
25

8) 5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

1-ブロモ-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン 3.879 g (15.44ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液に、-7

8℃で1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液11.6ml(18.5ミリモル)を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、砕いたドライアイス5gを加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄し、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで
 5 2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して目的物を得た。

白色結晶 収量1.540g 収率46%

mp 165-166℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.37 (6H, s), 1.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.44-2.54 (2H, m), 6.08 (1H, td, J = 4.4 Hz, 12.4 Hz), 6.92 (1H, td, J = 2.0 Hz, 12.3 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3050-2650, 1688, 1426, 1306, 1279, 775, 764 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₁₆O₂: C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.99; H, 7.34.

9) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
 15 [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.379g(1.049ミリモル)、5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロ
 20 ヘプテン-1-カルボン酸0.23g(1.05ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.16g(1.05ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.20g(1.05ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 25 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.545g 収率93%

mp 101-104℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.28 (6H, s), 1.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.36-2.45 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.2 Hz), 3.00 (1H, dd,

J = 3.8 Hz, 14.4 Hz), 3.45 (1H, br s), 4.65-4.79 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.69 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.74 (1H, td, J = 4.2 Hz, 12.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.3 Hz), 6.12 (1H, d, J = 13.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.02-7.15 (6H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3357, 2965, 1638, 1505, 1227, 1198, 1130 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.54; H, 5.40; N, 2.50. Found: C, 66.30; H, 5.50; N, 2.60.

実施例 306

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル
 4-(メチルスルホニル)アセトフェノン (10 g, 42.2ミリモル) とエタノール (0.2 ml)、炭酸ジエチル (50 ml) の混合液に水素化ナトリウム (3.37 g, 60%油性, 84.4ミリモル) を少量ずつ加えて室温で2時間、60℃で1時間攪拌した。反応液を冷却し、1規定塩酸 (30 ml) を加えて、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、目的物 (3.76 g, 33%) を結晶として得た。

mp 50-52℃

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1738, 1622, 1427, 1304, 1250, 1198, 1148, 1090.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (MW270.30)

Calcd: C, 53.32; H, 5.22

Found: C, 53.46; H, 5.25.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H \times 1/2, t, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H \times 1/2, t, J = 7.1 Hz), 3.08 (3H \times 1/2, s), 3.10 (3H \times 1/2, s), 4.04 (2H \times 1/2, q, J = 7.1 Hz), 4.23 (2H \times 1/2, q, J = 7.1 Hz), 5.76 (1H \times 1/2, s), 7.95-8.20 (4H, m).

2) 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

- 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン (2.84 ml, 16.8 ミリモル) の酢酸エチル (30 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (3.0 g, 16.8 ミリモル) と 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.1 g) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンを得た。
- 3-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (3.5 g, 13.0 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (0.52 g, 60%油性, 13.0 ミリモル) を加えて10分間攪拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンの 1, 2-ジメトキシエタン (5 ml) 溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1-2 : 1) で精製し、目的物 (3.03 g, 49%) を油状物として得た。
- IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1694, 1319, 1302, 1196, 1154, 1121.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.07 (3H, s), 3.37 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.2, 3.0$ Hz), 7.00-7.35 (4H, m), 7.95-8.20 (4H, m).
- 3) (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル

- 無水塩化亜鉛 (1.72 g, 12.6 ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.95 g, 25.2 ミリモル) を少量ずつ加えて、1時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに 3-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル (3.0 g, 6.30 ミリモル) のジエチルエーテル (10 ml) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、1規定塩酸で反応を止めた。得られた混合物を酢酸エチ

ル (100 ml) で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1) で精製して、目的物 (2.60 g, 86%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1726, 1306, 1198, 1152, 1090, 774.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.97(3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.80-3.10(3H, m), 3.06(3H, s), 3.35(1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.95(2H, d, $J = 7.1$ Hz), 5.15-5.25(1H, m), 5.89(1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.85-7.10(3H, m), 7.21(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.61(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94(2H, d, $J = 8.6$ Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸
10 (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
ル (2.55 g, 5.33ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7 ml, 10.7ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。
15 反応液に1規定塩酸 (30 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して、目的物 (2.30 g, 96%) を油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1715, 1302, 1198, 1148, 1121, 1090, 961.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.80-3.05(2H, m), 3.05(3H, s), 3.08(1H, d, $J = 4.0$ Hz),
20 5.22(1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.89(1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 6.90-7.10(3H, m), 7.22(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.60(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.90(2H, d, $J = 8.2$ Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-
25 2-オン

(2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (2.20 g, 4.88ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にアジ化ジフェニルホスホリル (1.37 ml, 6.35ミリモル) とトリエチルアミン (0.

95 ml, 6.84 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、1時間加熱還流した後、水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。

残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:3)

- 5 で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて濾取して、目的物(2.07 g, 95%)を得た。

mp 123-125°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1588, 1314, 1152, 1115, 959.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_5\text{S}$ (MW447.40)

- 10 Calcd: C, 51.01; H, 3.83; N, 3.13

Found: C, 50.87; H, 3.68; N, 2.98.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.20-2.40(2H, m), 3.10(3H, s), 4.25-4.45(1H, m), 5.10(1H, s), 5.89(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.90(1H, tt, $J = 53.2, 3.0$ Hz), 6.80-7.00(2H, m), 7.10-7.20(1H, m), 7.34(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.60(2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 15 6) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル] -1-プロパノール

- (4RS, 5SR) -5-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
20 (1.80 g, 4.02 mmol) のエタノール(20 ml) 溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.51 ml, 12.07 mmol)を加えて3時間加熱還流した。反応液に水(100 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて、目的物(1.49 g, 86%)

- 25 を得た。

mp 93-95°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1586, 1298, 1200, 1148, 1117, 766.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_4\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (MW430.42)

Calcd: C, 50.22; H, 4.68; N, 3.25

Found: C, 50.11; H, 4.43; N, 3.10.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.37(1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.66(1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.08(3H, s), 3.30-3.50(1H, m), 4.81(1H, d, J = 4.4 Hz), 5.90(1H, tt, J = 53.1, 2.5 Hz), 6.9-7.20(3H, m), 7.30-7.40(1H, m), 7.62(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.96(2H, d, J = 8.2 Hz).

7) N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール0.301g (0.714ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.13g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g (0.71ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g (0.71ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色粉末収量0.293g 収率69%

mp 154-157°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 3.06 (3H, s), 4.22 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.62-4.75 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 5.95 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.8 Hz), 6.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.97-7.35 (7H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3486, 3330, 2932, 1645, 1532, 1302, 1271, 1200, 1146, 1123, 768 cm⁻¹; Anal. Calcd for CHF₂NOS·0.5H₂O: C, 59.99; H, 5.03; N, 2.33. Found: C, 60.02; H, 4.88; N, 2.48.

実施例 307

1- (2-エチルブチル) -N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] シクロヘキサンカルボキサミド

- 5 (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 0.335 g (0.927ミリモル)、1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボン酸 0.22 g (1.02ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.11 g (0.93ミリモル) 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.93ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.18 g (0.93ミリモル) を加え、80℃で1日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、
- 15 目的物を得た。

無色液体 収量 0.416 g 収率 81%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.69-0.75 (6H, m), 0.96-1.47 (15H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 4.1 Hz, 14.6 Hz), 4.03 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.42-4.50 (1H, m), 4.98 (1H, t, J = 3.0 Hz), 5.60 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.97 (1H, s), 7.04-7.11 (4H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3378, 2932, 2861, 1636, 1609, 1508, 1449, 1304, 1279, 1223, 1196, 1123 cm⁻¹
- 20

実施例 308

- 25 4- [(1RS, 2SR) -2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル
- 1) 3- [4- (メトキシカルボニル) フェニル] -3-オキソプロピオン酸ベンジル
- ル

4-(メトキシカルボニル)安息香酸 50.95 g (282.8ミリモル) のテ
トラヒドロフラン 400 ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 50.4
g (311ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。この混合物にジメ
チルスルホキシド 200 ml、マロン酸モノベンジルエステルモノカリウム塩 78.
5 g (339ミリモル)、塩化マグネシウム 16.2 g (170ミリモル) を室温
で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液
を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有
機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 -
10 2/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量 31.19 g 収率 35%

酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶して、淡黄色結晶を得た。

mp 74-75°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3.94 (1.2H, s), 3.96 (1.8H, s), 4.07
(1.2 Hz, s), 5.20 (1.2H, s), 5.27 (0.8H, s), 5.80 (0.4H, s), 7.22-7.43 (5H,
15 m), 7.84 (0.8H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1.2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (0.8H, d,
J = 8.0 Hz), 8.12 (1.2H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 1721, 1281, 1211, 1204,
1109, 818, 731 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₆O₅: C, 69.22; H, 5.16. Found: C,
69.40; H, 5.24.

2) 3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1,
20 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 48.4 g (233ミ
リモル)、N-ブロモスクシンイミド 41.4 g (233ミリモル)、2, 2'-
アゾビス(イソブチロニトリル) 0.1 g を四塩化炭素 100 ml 中で 0.5 時間
加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエ
チルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2,
25 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの粗生成物を淡黄色液体として得
た。

3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸ベンジル 6
6.08 g (211.6ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 200 ml 溶液に

氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物8.89g(222ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの1, 2-ジメトキシエタン50ml溶液を室温に加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量98.99g 収率90%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.36 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.63 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.03 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.08 (1H, d, J = 15.9 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 7.01-7.49 (9H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 1728, 1694, 1281, 1196, 1119 cm⁻¹

3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル

塩化亜鉛52.0g(382ミリモル)をジエチルエーテル250ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム28.9g(764ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル98.98g(190.9ミリモル)のジエチルエーテル100ml溶液を氷冷下で滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-2/1)、目的物を得た。

無色液体 収量69.90g 収率70%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.93-3.10 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.83 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.89 (1H, d, J = 12.3 Hz), 5.11 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.87 (1H,

tt, $J = 2.9$ Hz, 53.2 Hz), 6.91 – 7.03 (5H, m), 7.16 – 7.38 (4H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 3480 , 1723 , 1281 , 1196 , 1119 cm^{-1}

4) (4RS, 5SR)–5–[4–(メトキシカルボニル)フェニル]–4–[3–
5 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]–1, 3-オキサゾリジン–
2-オン

(2RS, 3RS)–3-ヒドロキシ–3–[4–(メトキシカルボニル)フェニル]
–2–[3–(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベ
ンジル 69.90 g (134.3 ミリモル) のエタノール 200 ml 溶液を 10%
10 パラジウム/炭素 (50% 含水) 5 g を触媒として、一晩常温常圧下で水素添加し
た。触媒をろ過して除いた後、エタノールで洗浄し、集めたろ液の溶媒を減圧留去
して、粗 (2RS, 3RS)–3-ヒドロキシ–3–[4–(メトキシカルボニル)フ
ェニル]–2–[3–(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピ
オン酸を無色泡状物として得た。

15 上で得た泡状物をテトラヒドロフラン 150 ml に溶かし、トリエチルアミン 2
 2.5 ml (16.1 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 40.7 g (14.8
ミリモル) を加え、 70°C で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル
= $3/1$ 酢酸エチル)、N, N-ジメチルホルムアミド–ジイソプロピルエーテル
20 より結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 40.33 g 収率 70%

mp 155 – 158°C ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.17 – 2.34 (2H, m), 3.95 (3H, s),
 4.25 – 4.36 (1H, m), 5.07 (1H, br s), 5.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.89 (1H, tt,
 $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10 (1H, d,
25 $J = 8.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.11 (2H,
d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3250 , 1736 , 1279 , 1206 , 1113 cm^{-1} ; Anal. Calcd for
 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_5 \cdot 0.5\text{DMF}$: C, 55.67 ; H, 4.45 ; N, 4.53 . Found: C, 55.60 ; H, 4.18 ; N,
 4.83 .

5) (4RS, 5SR)–5–[4–(メトキシカルボニル)フェニル]–2-オキ

ソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル) フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
 5 ン20.04g (46.89ミリモル)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル12.3g (56.3ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.57g (4.69ミリモル) のアセトニトリル150ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルへ
 10 キサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量21.14g 収率86%

mp 140-141°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 14.3 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.93 (3H, s), 4.81-4.88 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.35
 15 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 1786, 1717, 1360, 1331, 1281, 1200, 1113, 1071 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₅H₂₅F₄NO₇: C, 56.93; H, 4.78; N, 2.66. Found: C, 57.05; H, 4.76; N, 2.71.

6) 4-[(1RS, 2SR)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル]プロピル] 安息香酸メチル
 20

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル) フェニル]-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル20.82g (39.47ミリモル) のメタノール50ml-テトラヒドロフラン100ml 溶液に水酸化ナトリウム1.66g (41.4ミリモル) のメタノール20ml 溶液を氷冷下に加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
 25

白色結晶 収量 16.05 g 収率 81%

mp 148-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.45 (1H, br s), 3.93 (3H, s), 4.05-4.11 (1H, m), 4.61 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 5.03 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3330, 3206, 1721, 1678, 1551, 1300, 1283, 1202, 1175, 1113, 1098 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₇F₄NO₆: C, 57.48; H, 5.43; N, 2.79. Found: C, 57.43; H, 5.71; N, 2.62.

10 実施例 309

4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル

1) 4-[(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル

4-[(1RS, 2SR)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル 15.72 g (31.35ミリモル)、濃塩酸 10 ml のメタノール 150 ml 溶液を 60°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 12.27 g 収率 98%

mp 100-101°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.37 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 13.8 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.7 Hz), 3.34 (1H, ddd, J = 3.4 Hz, 4.3 Hz, 10.4 Hz), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.3 Hz), 6.97 (1H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3150-2850, 1725, 1281, 1198, 1111 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉F₄NO₄: C, 56.86; H, 4.77; N, 3.49. Found:

C, 56.68; H, 4.92; N, 3.26.

2) 4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル

- 5 4-[(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル 10.80 g (26.91ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 5.06 g (26.9ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 4.12 g (26.9ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら
- 10 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 5.16 g (26.9ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

- 15 白色結晶 収量 13.24 g 収率 86%

mp 137-138°C; ¹H-NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 1.98-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.16 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3256, 2934, 1719, 1636, 1528, 1439, 1285, 1194, 1115, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₉F₄NO₅: C, 65.14; H, 5.11; N, 2.45. Found: C, 64.98; H, 5.39; N, 2.35.

- 25 実施例 310

4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸

4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘ

プテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-
 テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル 12.93 g (2
 2.62ミリモル) のメタノール 40 ml -テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に 1
 規定水酸化ナトリウム水溶液 67.9 ml (67.9ミリモル) を加え、室温で一
 5 晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エ
 チルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去
 した。得られた固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄して、目的物を
 得た。

白色粉末 収量 10.52 g 収率 83%

10 mp 210-211°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.18-2.26
 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 4.64-4.74 (1H, m), 5.03 (1H,
 d, J = 3.6 Hz), 5.31 (1H, br s), 5.85 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.8 Hz), 5.98
 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 6.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J
 = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H,
 15 d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3268, 3020-2860, 1686,
 1640, 1279, 1202, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₇F₄NO₅: C, 64.63; H, 4.88;
 N, 2.51. Found: C, 64.50; H, 4.80; N, 2.39.

実施例 311

N-[(1RS, 2SR) -2-[4-(アミノカルボニル) フェニル] -2-ヒドロキ
 20 シ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6,
 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 4-[(1RS, 2SR) -2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘ
 プテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-
 テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸 0.284 g (0.50
 25 9ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 86 mg (0.56ミリ
 モル) をアセトニトリル 10 ml -N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌し
 ながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.
 11 g (0.56ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。これに塩化アン
 モニウム 54 mg (1.02ミリモル)、トリエチルアミン 0.21 ml (1.5

3ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で0.5時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.227g 収率80%

5 mp 197-199°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.91-1.99 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.81-2.95 (2H, m), 4.64-4.73 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.35 (1H, br s), 5.84 (1H, td, $J = 5.1$ Hz, 11.7 Hz), 6.00 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 6.11 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.29 (1H, br s), 6.87 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.00-7.14 (5H, m), 7.22-7.29
10 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3310, 1636, 1615, 1524, 1206, 1121, 777 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 63.71; H, 5.17; N, 4.95. Found: C, 63.68; H, 5.30; N, 4.88.

実施例 3 1 2

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル]
15 -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]
エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
アミンとしてジメチルアミン・塩酸塩を用い、実施例 3 1 1と同様にして、目的
物0.244g (82%)を白色粉末として得た。

mp 165-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.16-2.22 (2H,
20 m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.7 Hz), 2.93 (1H,
dd, $J = 3.9$ Hz, 15.6 Hz), 2.97 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.41 (1H, d, $J = 4.2$
Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
5.89 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.1 Hz), 5.94 (1H, td, $J = 5.6$ Hz, 11.3 Hz), 6.26
(1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.99-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (2H,
25 d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3326, 2942, 1638, 1620,
1518, 1194, 1115 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.74; H, 5.52; N, 4.79.
Found: C, 65.58; H, 5.63; N, 4.81.

実施例 3 1 3

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピペリジノカルボニル)フェ

ニル] -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]
-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてピペリジンを用い、実施例 3 1 1 と同様にして、目的物 0. 2 7 5 g (8 6 %) を白色結晶として得た。

- 5 mp 176-177°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.51 (2H, br s), 1.68 (4H, br s), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.7 Hz), 3.32 (2H, br s), 3.70 (2H, br s), 4.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.67-4.75 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 10 53.2 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.3 Hz), 6.25 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.99-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3430, 3328, 2940, 2863, 1640, 1516, 1437, 1277, 1209, 1123, 768 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₆F₄N₂O₄: C, 67.30; H, 5.81; N, 4.48. Found: C, 67.20; H, 5.78; N, 4.47.

15 実施例 3 1 4

N- [(1 R S, 2 S R) -2- [4- (アニリノカルボニル) フェニル] -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

- 20 アミンとしてアニリンを用い、実施例 3 1 1 と同様にして、目的物 0. 2 7 5 g (8 5 %) を白色粉末として得た。

- mp 205-206°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.94-2.00 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.88 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.68-4.76 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 5.95 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 11.4 25 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz), 7.01-7.13 (7H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.31 (1H, s); IR (KBr) 3297, 2938, 1647, 1532, 1507, 1443, 1323, 1200, 1121, 752, 694 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₂F₄N₂O₄: C, 68.35; H, 5.10; N, 4.43. Found: C, 68.10; H, 5.07; N, 4.42.

実施例 3 1 5

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-[(イソプロピルアミノ)カルボニル]フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてイソプロピルアミンを用い、実施例 3 1 1 と同様にして、目的物 0. 2 5 8 g (8 4 %) を白色粉末として得た。

mp 215-217°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.27 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.93-2.02 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.25-4.32 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.88 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.0 Hz), 6.18 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01-7.14 (5H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3295, 2971, 2930, 1638, 1537, 1213, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₃₄F₄N₂O₄: C, 66.21; H, 5.72; N, 4.68. Found: C, 66.00; H, 5.50; N, 4.65.

実施例 3 1 6

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-[(ベンジルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてベンジルアミンを用い、実施例 3 1 1 と同様にして、目的物 0. 2 9 7 g (9 0 %) を白色粉末として得た。

mp 216-217°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.91-1.99 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86-2.89 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 5.01 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.84 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.3 Hz), 5.99 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 52.9 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 9.9 Hz), 7.17-7.39 (7H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, t, J = 5.6 Hz); IR (KBr) 3297, 2932, 1638,

1615, 1537, 1200, 1130, 698 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.72; H, 5.30; N, 4.33. Found: C, 68.59; H, 5.06; N, 4.22.

実施例 3 1 7

N- [(1RS, 2SR) -2- [4- [(ブチルアミノ) カルボニル] フェニル] -
 5 2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]
 エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 アミンとしてブチルアミンを用い、実施例 3 1 1 と同様にして、目的物 0. 2 8
 4 g (91%) を白色粉末として得た。

mp 207-208°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz),
 10 1.35-1.48 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.20-2.26 (2H, m),
 2.68 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.42 (2H, q, $J = 6.7$
 Hz), 4.64-4.72 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 3.6$ Hz),
 5.86 (1H, td, $J = 5.2$ Hz, 12.1 Hz), 5.97 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 6.14
 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.5 Hz), 7.01-7.17 (7H, m),
 15 7.26 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$
 Hz); IR (KBr) 3308, 2934, 1640, 1612, 1537, 1201, 1128, 696 cm^{-1} ; Anal. Calcd
 for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 66.66; H, 5.92; N, 4.57. Found: C, 66.44; H, 5.88; N, 4.40.

実施例 3 1 8

N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-
 20 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -4-メチル-6,
 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (E) -5- (2-メチルフェニル) -3-オキソ-4-ペンテン酸エチル

2-メチル桂皮酸 50. 71 g (312. 7ミリモル) のテトラヒドロフラン 5
 00 ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 55. 8 g (344ミリモル)
 25 を室温で加え、そのまま 1 時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステ
 ルモノカリウム塩 58. 5 g (344ミリモル) および塩化マグネシウム 16. 4
 g (172ミリモル) を室温で加え、60°Cで一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル
 と水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢
 酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去

した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1-6／1）、目的物を得た。

黄色液体 収量 37.24 g 収率 51%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.29 (1.2H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (1.8H, t, J = 7.1 Hz), 2.43 (1.8H, s), 2.45 (1.2H, s), 3.70 (0.8H, s), 4.23 (0.8H, q, J = 7.2 Hz), 4.24 (1.2H, q, J = 7.1 Hz), 5.17 (0.6H, s), 6.36 (0.6H, dd, J = 1.4 Hz, 15.8 Hz), 6.74 (0.4H, d, J = 15.8 Hz), 7.15-7.35 (3H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.70 (0.6H, d, J = 15.8 Hz), 7.93 (0.4H, d, J = 16.2 Hz); IR (neat) 2980, 1740, 1636, 1595, 1420, 1236, 1148, 1038, 754 cm⁻¹

2) 5-(2-メチルフェニル) ペンタン酸エチル

(E)-5-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-4-ペンテン酸エチル 37.24 g (160.3ミリモル) のエタノール 100 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 3.03 g (80.2ミリモル) を少しずつ加えた後、そのまま 10 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(E)-3-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル) ペンタ-4-エン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。

上で得た液体とトリエチルアミン 33.5 ml (240ミリモル) の酢酸エチル 180 ml 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 22.0 g (192ミリモル) を氷冷下滴下し、そのまま 15 分間攪拌した。生じた沈殿（トリエチルアミン塩酸塩）を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた酢酸エチル溶液を、減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 200 ml に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン 28.8 ml (192ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝15／1-9／1）、5-(2-メチルフェニル) ペンタ-2, 4-ジエン酸エチル ((2E, 4E) 体と (2Z, 4E) 体の混合物) を黄色液体として得た。

上で得た液体のエタノール 40 ml 溶液を 10% パラジウム／炭素（50% 含水）1.5 g を触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒

を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝15／1-6／1）、目的物を得た。

無色液体 収量13.92g 収率39%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.52-1.80 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.12 (4H, s); IR (neat) 2938, 1736, 1181, 745 cm^{-1}

3) 5-(2-メチルフェニル) ペンタン酸

- 5-(2-メチルフェニル) ペンタン酸エチル13.92g (63.18ミリモル)、
10 水酸化ナトリウム5.05g (126ミリモル)、水30ml、メタノール50ml、テトラヒドロフラン50mlの混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄後、得られた水溶液を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

- 15 白色結晶 収量12.04g 収率99%

mp 57-58°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.54-1.82 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.40 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (4H, s); IR (KBr) 3070-2520, 1698, 1462, 1437, 1406, 1329, 1289, 1260, 1208, 941, 739 cm^{-1}

- 4) 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン
20

5-(2-メチルフェニル) ペンタン酸11.92g (62.00ミリモル)、N,N-ジメチルホルムアミド2滴のテトラヒドロフラン50ml溶液に室温で塩化オキザリル8.11ml (93.0ミリモル) を滴下した後、そのまま0.5時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。

- 25 塩化アルミニウム16.5g (124ミリモル) の塩化メチレン100ml懸濁液に攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン250ml溶液を1日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）、目的物を得た。

淡黄色固体 収量10.14g 収率94%

ヘキサンより再結晶して白色結晶を得た。

- 5 mp 65-66°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.69-1.91 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz); IR (KBr) 2940, 1671, 1586, 1460, 1271, 793 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₄O: C, 82.72; H, 8.10. Found: C, 82.68; H, 8.15.

- 10 5) 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

- 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 797g (56.23ミリモル) のメタノール40ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム2.13g (56.2ミリモル) を少しずつ加えた後、
15 室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量8.345g 収率84%

- 20 mp 109-110°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.30-1.42 (1H, m), 1.66-1.86 (4H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.57 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 12.9 Hz), 3.08 (1H, ddd, J = 1.6 Hz, 7.9 Hz, 14.5 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 9.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 6.9 Hz); IR (KBr) 3293, 3189, 2928, 1466, 1439, 1096, 1049, 781, 747
25 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O: C, 81.77; H, 9.15. Found: C, 81.73; H, 8.93.

- 6) 4-ブromo-1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 8.193g (46.48ミリモル) とN, N, N', N'-テトラメチ

ルエチレンジアミン 11.9 g (102 ミリモル) のヘキサン 100 ml 溶液に、氷冷下で 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 63.9 ml (102 ミリモル) を滴下した後、35℃で一晩攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、1, 2-ジブロモテトラフルオロエタン 24.2 g (93.0 ミリモル) を加え、5 攪拌しながら室温まで昇温し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。

黄色固体 収量 6.439 g 収率 54%

10 ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 74-75℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.25-1.44 (1H, m), 1.57-2.23 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.88 (1H, ddd, J = 1.7 Hz, 6.8 Hz, 14.3 Hz), 3.26 (1H, dt, J = 1.8 Hz, 13.0 Hz), 5.65-5.71 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3326, 2930, 1456, 1090, 1049, 995, 930, 856, 806
15 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₅BrO: C, 56.49; H, 5.93. Found: C, 56.48; H, 5.83.

7) 1-ブロモ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン
4-ブロモ-1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロ
ヘプテン-5-オール 6.213 g (24.35 ミリモル)、p-トルエンスルホン
酸一水和物 0.46 g (2.44 ミリモル) のトルエン 100 ml 溶液をディー
ン-スタークトラップを取り付けた反応容器中で 0.5 時間加熱還流した。反応液を
20 室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。

無色液体 収量 2.485 g 収率 43%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.99-2.13 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.64 (2H, t, J
25 = 6.3 Hz), 6.22 (1H, td, J = 6.2 Hz, 11.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 11.1 Hz),
6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 2930, 1451,
1127, 802, 779 cm⁻¹

8) 4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボ
ン酸

1-ブロモ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン2.
 485 g (10.48ミリモル) のジエチルエーテル30ml 溶液に、-78℃で
 1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液9.82ml (15.7ミリモル) を
 滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、砕いた
 5 ドライアイス5gを加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した
 後、ジエチルエーテルにて洗浄し、得られた水溶液を1規定塩酸で酸性にした後、
 酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を
 減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.080g 収率51%

10 mp 152-153℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.91-2.18 (4H, m), 2.43 (3H, s),
 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.26 (1H, td, J = 6.6 Hz, 11.0 Hz), 7.13 (1H, d,
 J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr)
 3044-2510, 1686, 1300, 1271, 1258 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₄O₂: C, 77.20;
 H, 6.98. Found: C, 76.98; H, 7.03.

15 9) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
 [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-メチル
 -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1,
 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.366g (1.
 20 013ミリモル)、4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテ
 ン-1-カルボン酸0.20g (1.01ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリア
 ザール水和物0.16g (1.01ミリモル) をアセトニトリル10ml 中で攪拌
 しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.
 19g (1.01ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに
 25 希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカ
 ゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロ
 ピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.461g 収率83%

mp 177-178℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.07 (4H, m), 2.33 (3H, s),

2.59 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.90 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.02 (1H, td, $J = 6.2$ Hz, 11.3 Hz), 6.29 (1H, d, $J = 11.1$ Hz),
 5 6.96-7.11 (7H, m), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3279, 1638, 1512, 1200, 1127 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 66.03; H, 5.21; N, 2.52.

実施例 319

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[3-
 10 -(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] プロピオン酸エチル
 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン
 15 酸メチル 1.975 g (8.124 ミリモル) のメタノール 30 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 0.40 g (10.6 ミリモル) を少しずつ加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に希塩酸を加え、室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)
 20 イソオキサゾール-5-イル] メタノールの粗生成物を黄色液体 (1.72 g) として得た。

上で得た液体、トリエチルアミン 1.70 ml (12.2 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 0.75 ml (9.75 ミリモル) を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。
 25

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 1.88 g (8.94 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.36 g (8.94 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。

これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、70℃で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1-6／1）、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 2.418 g 収率 73%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.46 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.77 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.7 Hz), 6.07 (1H, s), 7.18 (2H, t, J = 8.7 Hz), 8.06 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1738, 1690, 1601, 1447, 1283, 1233, 1182, 1159 cm⁻¹

2) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 6.35 g (46.6ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.53 g (93.2ミリモル) を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き（ジエチルエーテルで洗浄）、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル 2.372 g (5.824ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下に加え、4時間加熱還流した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1-3／1）、目的物を得た。

無色液体 収量 1.402 g 収率 59%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.72 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.98-3.26 (3H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 5.11 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 5.1 Hz), 5.93 (1H, s), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.7 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.7

Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3465, 1728, 1609, 1512, 1449, 1225, 1184, 1146 cm^{-1}

- 3) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル 1.402 g (3.425ミリモル) のメタノール 30 ml 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.85 ml (6.85ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸の粗生成物を、無色液体として得た。

- 15 上で得た液体のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液にトリエチルアミン 0.57 ml (4.11ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.04 g (3.77ミリモル) を加え、一晚 70°C で攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 20 白色結晶 収量 0.921 g 収率 71%

mp 124-125°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.48 (1H, dd, $J = 5.3$ Hz, 15.5 Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 15.6 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 5.52 (1H, br s), 5.83 (1H, s), 6.00 (1H, tt, $J = 3.2$ Hz, 52.7 Hz), 7.12 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.3 Hz); IR (KBr) 3156, 1755, 1447, 1235, 1209, 1150, 1119 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$: C, 47.63; H, 2.93; N, 7.41. Found: C, 47.60; H, 2.98; N, 7.21.

- 4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 0.866 g (2.289ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.60 g (2.75ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 28 mg (0.23ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(酢酸エチル)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.785 g 収率 72%

mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.55 (9H, s), 2.81 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 15.6 Hz), 3.01 (1H, ddd, J = 1.0 Hz, 4.6 Hz, 15.4 Hz), 4.96-5.03 (1H, m), 5.36 (1H, s), 5.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.8 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 1802, 1372, 1298, 1163 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₁₉F₅N₂O₆: C, 50.22; H, 4.00; N, 5.86. Found: C, 50.16; H, 3.79; N, 5.88.

5) N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 0.735 g (1.536ミリモル) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 61 mg (1.54ミリモル) のメタノール 2 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.626 g 収率 90%

mp 114-115°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.39 (9H, s), 2.69 (1H, br d, J = 2.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 15.5

Hz), 4.09-4.18 (1H, m), 4.89 (1H, br d, $J = 7.5$ Hz), 4.94 (1H, br s), 6.00 (1H, tt, $J = 3.4$ Hz, 52.7 Hz), 6.03 (1H, s), 7.08 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 5.1$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3360, 1680, 1530, 1449, 1190, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$: C, 50.45; H, 4.68; N, 6.19. Found: C, 50.32;

5 H, 4.58; N, 6.25.

実施例 320

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 10 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル0.291g (0.643ミリモル)、濃塩酸0.2mlのメタノール5ml溶液を0.5時間60℃で攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた
 15 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]プロパン-1-オール]の粗生成物を、白色固体(0.227g)として得た。

上で得た固体、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボ
 20 ン酸0.13g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.10g (0.71ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g (0.71ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
 25 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.251g 収率75%

mp 127-128℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.98-2.06 (2H, m), 2.20-2.26 (2H,

m), 2.67-2.71 (2H, m), 3.01 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 15.9 Hz), 3.12 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 16.2 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 6.00 (1H, tt, $J = 3.3$ Hz, 52.5 Hz), 6.03 (1H, td, $J = 5.6$ Hz, 11.7 Hz), 6.11 (1H, s), 6.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 7.05-7.14 (4H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.42 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3289, 1640, 1514, 1449, 1188, 1146 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59.77; H, 4.44; N, 5.36. Found: C, 59.82; H, 4.48; N, 5.34.

実施例 3 2 1

N- [(1RS, 2SR) -2- [4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

4- [(1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸 3.283 g (5.888 ミリモル) の tert-ブチルアルコール 60 ml 溶液にトリエチルアミン 1.23 ml (8.83 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.78 g (6.48 ミリモル) を加え、80°C で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 2.714 g 収率 73%

mp 153-156°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 14.4 Hz), 3.57 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 5.00 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.6$ Hz, 11.4 Hz), 6.22 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.52 (1H, s), 6.95-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (4H, s); IR (KBr) 3314, 1694, 1676, 1636, 1532, 1314, 1211, 1161, 1115 cm^{-1} ;

Anal. Calcd for $C_{34}H_{36}F_4N_2O_5 \cdot DMF$: C, 63.33; H, 6.18; N, 5.99. Found: C, 63.30; H, 6.07; N, 5.84.

実施例 3 2 2

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,
5 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カル
10 ボキサミド 1.547 g (2.461ミリモル)、濃塩酸 0.5 ml のメタノール 10 ml 溶液を 60°C で 2 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-1/3）、ジイソプロピルエーテ
15 ル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 0.150 g 収率 12%

mp 153-155°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.94-2.03 (2H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 14.7 Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.19 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.70 (2H, br s), 4.65-4.74
20 (1H, m), 4.90 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.71 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.3$ Hz, 11.7 Hz), 6.20 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.69 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.7 Hz), 7.03-7.15 (5H, m), 7.21-7.32 (3H, m); IR (KBr) 3270, 1642, 1518, 1275, 1198, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{29}H_{28}F_4N_2O_3$: C, 65.90; H, 5.34; N, 5.30. Found: C,
25 65.68; H, 5.15; N, 5.02.

実施例 3 2 3

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-イソプロピルベンジルアルコール

粉末状マグネシウム 3.33 g (137ミリモル)、ヨウ素1かけらをテトラヒドロフラン 10 ml 中で攪拌しながら、3-イソプロピルプロモベンゼン 10.91 g (54.80ミリモル)、1, 2-ジプロモエタン 10.3 g (54.8ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液をゆっくりと滴下した。滴下終了後、70℃で1時間攪拌した。この反応液を-78℃に冷却し、砕いたドライアイス 10 g を注意して加え、反応液を攪拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層の溶媒を減圧留去し、3-イソプロピル安息香酸の粗生成物を黄色液体として得た。

10 水素化リチウムアルミニウム 3.12 g (82.2ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 3 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 3 ml、水 7.5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で1時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、15 沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 5.610 g 収率 68%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.85-2.99 (1H, m), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.15-7.34 (4H, m); IR (neat) 3320, 2961, 1464, 1017, 791, 704 cm⁻¹

2) 3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル

3-イソプロピルベンジルアルコール 2.595 g (17.27ミリモル)、トリエチルアミン 3.61 ml (25.9ミリモル) の酢酸エチル 30 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 2.37 g (20.7ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 3.63 g (17.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.69 g (17.3ミリモル) を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 5.108 g 収率 86%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.00-7.22 (6H, m), 7.96 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 2961, 1738, 1688, 1599, 1507, 1271, 1233, 1159 cm⁻¹

3) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル) プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.99 g (29.3ミリモル) をジエチルエーテル 30 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.22 g (58.6ミリモル) を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル) -2-(3-イソプロピルベンジル) -3-オキソプロピオン酸エチル 5.016 g (14.65ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下加え、0℃で20分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 4.166 g 収率 83%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.2

Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.91-3.00 (4H, m), 3.87 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.01 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.16 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 5.7$ Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3466, 2961, 1726, 1713, 1605, 1510, 1375, 1225, 1179, 1157, 1032, 837 cm^{-1}

- 5 4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル) プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル) プロピオン酸エチル 4.166 g (12.10ミリモル)、水酸化ナトリウム 0.97 g (24.2ミリモル)、メタノール 30 ml、水 30 ml、テトラヒドロフラン 30 ml の混合物を、60°C で6時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3.208 g 収率 84%

- 15 mp 102-104°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.89-3.07 (3H, m), 5.04 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.15 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3341, 3100-2550, 1694, 1514, 1229, 1020, 837, 785, 702 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FO}_3$: C, 72.13; H, 6.69. Found: C, 72.02; H, 6.64.

- 20 5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル) プロピオン酸 2.982 g (9.426ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 1.58 ml (11.3ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.85 g (10.4ミリモル) を加え、65°C で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.680 g 収率 91%

mp 153-154°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 13.8 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 13.7 Hz), 2.77-2.91 (1H, m), 4.24 (1H, ddd, J = 3.7 Hz, 8.2 Hz, 11.2 Hz), 4.94 (1H, br s), 5.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.84-6.87 (2H, m), 7.09-7.24 (4H, m), 7.38 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3306, 2969, 1759, 1723, 1701, 1510, 1424, 1225, 1078, 1007 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₀FNO₂: C, 72.82; H, 6.43; N, 4.47. Found: C, 72.81; H, 6.60; N, 4.41.

6) (1RS, 2SR) - 2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) - 3-(3-イソプロピルフェニル) プロパン-1-オール

10 (4RS, 5SR) - 5-(4-フルオロフェニル) - 4-(3-イソプロピルベンジル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.453 g (7.828ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.25 g (31.3ミリモル) をエタノール 25 ml - 水 1.5 ml 中で、3時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.999 g 収率 89%

mp 88-90°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.4 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 3.29 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 5.0 Hz, 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3150-2780, 1508, 1215, 1046, 980, 818, 710 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₂₂FNO: C, 75.23; H, 7.72; N, 4.87. Found: C, 75.33; H, 7.82; N, 4.78.

25 7) N-[(1RS, 2SR) - 2-(4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル) エチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) - 2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) - 3-(3-イソプロピルフェニル) プロパン-1-オール 0.250 g (0.870ミリモル)、6, 7

-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.16 g (0.87ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.87ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.87ミリモル) を加え、
 5 室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.330 g 収率 83%

10 mp 165-167°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.94-2.03 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 14.1 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.1 Hz), 4.18 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.65 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7
 15 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 0.9 Hz, 7.2 Hz), 6.98-7.15 (7H, m), 7.22 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3281, 2961, 2942, 1640, 1510, 1225, 833, 704 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₃₂FNO₂: C, 78.75; H, 7.05; N, 3.06. Found: C, 78.66; H, 7.15; N, 2.98.

実施例 324

20 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール 0.250 g (0.870ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.87ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾト
 25 リアゾール水和物 0.13 g (0.87ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.87ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエ

ーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.355 g 収率 89%

mp 159-160°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.18 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, 14.4 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 3.06
 5 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 4.02 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.74-4.83 (1H, m),
 5.08 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.1$
 Hz, 9.9 Hz), 7.01-7.15 (6H, m), 7.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.42-7.47 (3H,
 m), 7.54 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J =$
 8.4 Hz); IR (KBr) 3272, 2965, 1640, 1626, 1601, 1539, 1512, 1329, 1264, 1229,
 10 1051, 833, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 75.50; H, 5.94; N,
 3.04. Found: C, 75.24; H, 5.94; N, 3.44.

実施例 325

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 t
 15 e r t-ブチル

1) (4RS, 5SR)-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-[3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-
 2-オン

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-4-[3-(1,
 20 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オ
 ン 1.518 g (3.552 ミリモル) と水素化ホウ素ナトリウム 1.34 g (3
 5.5 ミリモル) のメタノール 3 ml-テトラヒドロフラン 50 ml 溶液を 6 時間
 加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、希塩酸を少しずつ加えて室温で 0.5
 時間攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウ
 25 ムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-1/2)、ジイソプロピル
 ーテル-ヘキサンより結晶化して目的物を得た。

白色結晶 収量 0.899 g 収率 63%

mp 124-125°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.75 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.26 (1H,

dd, $J = 10.2$ Hz, 13.8 Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 13.8 Hz), 4.22 – 4.29 (1H, m), 4.75 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.94 (1H, br s), 5.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 8.3 Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3243 , 1746 , 1208 , 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 57.15; H, 4.29; N, 3.51. Found: C, 56.95; H, 4.05; N, 3.40.

2) 4-[(4RS, 5SR)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]ベンズアルデヒド
 10 塩化オキザリル 5.58 g (44.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に -78°C でジメチルスルホキシド 6.24 ml (88.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を滴下した。5分間攪拌した後、(4RS, 5SR)-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 11.71 g (29.32 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml-ジクロロメタン 70 ml-ジメチルスルホキシド 30 ml 溶液を -78°C で加え、15分間攪拌した。これにトリエチルアミン 24.5 ml (176 ミリモル) を加え、室温まで昇温した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 11.39 g 収率 98%

mp 132 – 133°C ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.26 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 13.5 Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 13.8 Hz), 4.30 – 4.37 (1H, m), 5.10 (1H, br s), 5.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.1 Hz), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 10.06 (1H, s); IR (KBr) 3243 , 3144 , 1742 , 1703 , 1238 , 1198 , 1144 , 1121 , 1090 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 57.44; H, 3.81; N, 3.53. Found: C, 57.28; H, 3.87; N, 3.39.

3) (4RS, 5SR)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

4-[(4RS, 5SR)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオ
5 ロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]ベンズアルデヒド 11.
29 g (28.41ミリモル)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル 7.44 g (34.1
ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.35 g (2.84ミリモル)
のアセトニトリル 50 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、
得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢
10 酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより
結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 12.38 g 収率 88%

mp 143-144°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.53 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.9
Hz, 14.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.3 Hz), 4.85-4.91 (1H, m), 5.75
15 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.84 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.37 (1H, s), 6.60
(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.0 Hz), 7.05 (1H, t, J =
8.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.99 (1H, s);
IR (KBr) 1804, 1690, 1364, 1348, 1304, 1196, 1155, 1121, 1092, 1061 cm⁻¹;
Anal. Calcd for C₂₄H₂₃F₄NO₆: C, 57.95; H, 4.66; N, 2.82. Found: C, 57.88; H,
20 4.49; N, 2.71.

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン
酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1,
25 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボ
ン酸 *tert*-ブチル 12.20 g (24.53ミリモル) のメタノール 20 ml-
テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に水酸化ナトリウム 1.03 g (25.8ミリモ
ル) のメタノール 15 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢
酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した

後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 8.681 g 収率 75%

mp 140-142°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.54 (1H, br s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.63 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 5.06 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.03 (1H, s); IR (KBr) 3358, 1684, 1530, 1277, 1211, 1169, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄NO₅·0.5H₂O: C, 57.50; H, 5.45; N, 2.92. Found: C, 57.33; H, 5.27; N, 2.89.

実施例 326

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

15 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル 8.465 g (17.96ミリモル)、トリフルオロ酢酸 20 ml のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 0.5 時間 50°C で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して褐色液体を得た。

20

上で得た液体、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 3.38 g (18.0ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 2.75 g (18.0ミリモル) をアセトニトリル 60 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 3.44 g (18.0ミリモル) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-3/2)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサ

25

ンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4.388 g 収率 45%

mp 164-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.4 Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 14.6 Hz), 3.96 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.18 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, $J = 5.7$ Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.03 (1H, s); IR (KBr) 3503, 3252, 1694, 1636, 1537, 1285, 1190, 1107, 775 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 66.54; H, 5.03; N, 2.59. Found: C, 66.20; H, 5.00; N, 2.32.

実施例 327

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.300 g (0.554ミリモル)、ピペリジン 0.11ml (1.1ミリモル)、酢酸 0.06ml (1.1ミリモル)のメタノール 10ml 溶液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム 70mg (1.1ミリモル)を室温に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3:2-クロロホルム/メタノール=20/1)、ヘキサンより沈殿化して、3種の生成物を得た。

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

白色粉末 収量 0.127 g 収率 38%

mp 104-106°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40-1.46 (2H, m), 1.53-1.60 (4H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.37 (4H, br s), 2.65 (2H, t, J

= 5.6 Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.9 Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 14.7 Hz), 3.46 (2H, s), 3.67 (1H, br s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, $J = 5.1$ Hz, 12.3 Hz), 6.19 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz), 7.01-7.15 (5H, m), 7.26-7.33 (3H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3258, 2932, 1632, 1535, 1285, 1198, 1113 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 66.86; H, 6.41; N, 4.46. Found: C, 66.55; H, 6.35; N, 4.54.

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-[シアノ(ヒペリジノ)メチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
白色粉末 収量 35 mg

mp 152-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.51 (4H, br s), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.74-2.84 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.78 (0.5H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.81 (0.5H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.06-5.93 (1H, m), 5.79-5.84 (1H, m), 5.88-5.96 (1H, m), 5.89 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 6.17-6.24 (1H, m), 6.94-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3353, 2940, 1638, 1522, 1202, 1121 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$: C, 68.02; H, 5.87; N, 6.61. Found: C, 67.81; H, 6.02; N, 6.54.

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
白色粉末 収量 41 g

mp 151-152°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.75 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.7 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.6 Hz), 3.61 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 4.71 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.06 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.77

(1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 11.7 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3270, 2932, 1638, 1522, 1202, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$:
 5 C, 66.07; H, 5.40; N, 2.57. Found: C, 65.88; H, 5.29; N, 2.47.

実施例 3 2 8

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

10 1) 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルアルコール10.5 g (46.8ミリモル)、トリエチルアミン7.83 ml (56.2ミリモル)の酢酸エチル80 ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン5.90 g (51.5ミリモル)の酢酸エチル20 ml溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル10.66 g (46.83ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン100 ml溶液に氷冷下60%
 20 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物1.87 g (46.8ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1, 2-ジメトキシエタン10 ml溶液を室温で加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 25 にて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量17.22 g 収率85%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.52 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H,

t, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 8.3 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.3 Hz), 8.92 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 2.7 Hz); IR (neat) 1738, 1694, 1582, 1364, 1302, 1277, 1196, 1113 cm^{-1}

2) (2RS, 3RS) - 3 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-ヒドロキシ-
5 2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 10.8 g (79.0ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 5.98 g (158ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、
10 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(6-クロロピリジン-3-イル) - 3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル 17.14 g (39.51ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 20 分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回
15 抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 13.52 g 収率 79%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.97 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.07 (3H, m), 3.28
20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.10 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 6.95 (1H, s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 0.5 Hz, 2.5 Hz, 8.3 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 0.9 Hz, 2.1 Hz); IR (neat) 3353, 1728, 1588, 1460, 1375, 1302, 1279, 1198, 1119, 1026 cm^{-1}

25 3) (2RS, 3RS) - 3 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸
(2RS, 3RS) - 3 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル 13.52 g (31.02ミリモル)、水酸化ナトリウム 2.48 g (62.0ミリモル)、

メタノール 50 ml、テトラヒドロフラン 20 ml、水 50 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 11.32 g 収率 90%

mp 88-91°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.92-3.11 (3H, m), 5.10 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.99-7.10 (3H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); IR (KBr) 3364, 2900-2400, 1686, 1590, 1462, 1316, 1279, 1227, 1202, 1113, 1082 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{NO}_4$: C, 50.08; H, 3.46; N, 3.44. Found: C, 50.01; H, 3.53; N, 3.42.

4) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 10.94 g (26.83 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液にトリエチルアミン 4.49 ml (32.2 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 8.12 g (29.5 ミリモル) を加え、65°C で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 8.107 g 収率 75%

mp 131-132°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.31 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 13.8 Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz, 13.8 Hz), 4.30-4.38 (1H, m), 5.23 (1H, s), 5.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 6.89 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); IR (KBr) 3252, 1740, 1208, 1134, 1105, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd

for $C_{17}H_{13}ClF_4N_2O_3$: C, 50.45; H, 3.24; N, 6.92. Found: C, 50.41; H, 3.04; N, 6.95.

5) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 7.889 g (19.49ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 5.10 g (23.4ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.24 g (1.95ミリモル) のアセトニトリル 80 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 9.444 g 収率 96%

15 mp 130-131°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1.54 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 14.5 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.2 Hz), 4.83-4.93 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.6 Hz, 53.0 Hz), 6.52-6.57 (2H, m), 7.01 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz); IR (KBr) 20 2988, 1796, 1730, 1366, 1343, 1319, 1204, 1154, 1115, 1074, 1024, 845, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}ClF_4N_2O_5$: C, 52.34; H, 4.19; N, 5.55. Found: C, 52.27; H, 4.03; N, 5.35.

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 9.144 g (18.11ミリモル) のメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.76 g (19.

0ミリモル) のメタノール10ml 溶液を氷冷下加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色結晶 収量8.441g 収率97%

mp 119-121°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.86 (1H, br s), 4.00-4.09 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.95 (1H, s), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.0
10 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz); IR (KBr) 3378, 3175, 2982, 1682, 1524, 1460, 1196, 1125, 1105 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₂₃ClF₄N₂O₄: C, 52.67; H, 4.84; N, 5.85. Found: C, 52.95; H, 4.88; N, 5.83.

実施例329

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-
15 [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-
20 1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] カルバミン酸tert-ブチル8.196g (17.12ミリモル) とトリフルオロ酢酸20mlの混合物を1時間室温で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得
25 られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量6.118g 収率94%

mp 97-98°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.37 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.7 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz), 3.34 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 4.2 Hz, 10.1 Hz), 3.58 (1H, br s), 4.75 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz,

53.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.3 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) 3358, 3065-2755, 1588, 1568, 1454, 1279, 1202, 1119, 1100, 1047 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 50.74;

5 H, 3.99; N, 7.40. Found: C, 50.60; H, 3.72; N, 7.13.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール1.
 000 g (2.640ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.50 g (2.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.40 g (2.64ミリモル)をアセトニトリル20ml中で
 15 攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.51 g (2.64ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.311 g 収率91%

20 mp 170-172°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.29 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.61-4.69 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.8 Hz, 11.7 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.4 Hz),
 25 6.96 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.03-7.18 (5H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz); IR (KBr) 3247, 1634, 1530, 1462, 1277, 1198, 1121 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3$: C, 61.26; H, 4.59; N, 5.10. Found: C, 61.32; H, 4.75; N, 5.07.

実施例 330

N- [(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

- 5 N- [(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.523 g (0.953ミリモル)、フェニルボロン酸 0.35 g (2.86ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.22 g (0.19ミリモル)
- 10 と炭酸ナトリウム 0.40 g (3.81ミリモル) をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、110°Cで3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 15 淡褐色粉末 収量 0.344 g 収率 61%

mp 174-175°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 4.25 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 5.12 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz,

- 20 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.4 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 7.5 Hz), 7.03-7.17 (5H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.3 Hz), 7.99 (2H, dd, J = 2.1 Hz, 8.7 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz); IR (KBr) 3270, 2932, 1640, 1518, 1478, 1277, 1200, 1123, 743, 694 cm⁻¹; Anal.
- 25 Calcd for C₃₄H₃₀F₄N₂O₃: C, 69.14; H, 5.12; N, 4.74. Found: C, 69.04; H, 5.04; N, 4.71.

実施例 331

N- [(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-フルオ

ロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール1.000 g (2.640ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸0.50 g (2.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.40 g (2.64ミリモル)をアセトニトリル20 ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.51 g (2.64ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.338 g 収率92%

mp 185-187°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.91 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.1 Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 3.8$ Hz, 14.0 Hz), 4.68-4.78 (1H, m), 4.95 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.61 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.00 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 10.1 Hz), 7.08-7.23 (4H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.42-7.56 (3H, m), 7.85 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.1$ Hz); IR (KBr) 3291, 1638, 1624, 1539, 1456, 1196, 1125, 837, 766 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3$: C, 58.87; H, 3.66; N, 5.08. Found: C, 58.84; H, 3.59; N, 5.13.

実施例332

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド0.516 g (0.937ミリモル)、フェニルボロン酸0.34 g (2.81ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.22 g (0.19ミリモル)と炭酸ナトリウム0.4

0 g (3.74ミリモル) をトルエン10ml-水10ml 中で、110℃で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

褐色非晶粉末 収量0.154 g 収率28%

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.95 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.1 Hz), 4.82-4.90 (1H, m), 5.12 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.32 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 10.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.19-7.53 (9H, m), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97-8.07 (4H, m), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) 3289, 1644, 1601, 1532, 1476, 1264, 1236, 1202, 1123, 758 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₂₅F₅N₂O₃: C, 66.89; H, 4.25; N, 4.73. Found: C, 66.57; H, 4.13; N, 4.82.

15 実施例333

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.200 g (0.554ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸0.11 g (0.55ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物85 mg (0.55ミリモル) をアセトニトリル10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.11 g (0.55ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.258 g 収率85%

mp 174-175℃; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.87 (1H, dd, J = 10.7 Hz,

14.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.0 Hz), 4.64 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.75-4.84 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 4.1 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.45-7.62 (5H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3270, 1634, 1537, 1512, 1227, 1192, 1119, 785 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClF}_5\text{NO}_3$: C, 61.16; H, 3.85; N, 2.55. Found: C, 61.23; H, 3.86; N, 2.39.

実施例 3 3 4

5-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.200 g (0.554 ミリモル)、5-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.55 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.55 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.55 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.240 g 収率 81%

mp 178-180°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 4.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.75-4.84 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05-7.17 (6H, m), 7.26-7.35 (3H, m), 7.41-7.55 (4H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1640, 1541, 1512, 1250, 1229, 1198, 1128, 785 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 63.09; H, 4.24; N, 2.56.

実施例 3 3 5

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-

(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オン

5 マグネシウム 14.1 g (579 ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら、3-メチルプロモベンゼン 90.0 g (526 ミリモル) のジエチルエーテル 200 ml 溶液を室温でゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で一晩攪拌した。この反応液を -78℃ に冷却して 2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸 25.61 g (175.4 ミリモル) のジエチルエーテル
10 100 ml 溶液を滴下し、4 時間加熱還流した。反応液に氷冷下 1 規定塩酸を滴下した。ジエチルエーテル層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めたジエチルエーテル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。

15 淡黄色液体 収量 27.97 g 収率 72%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.45 (3H, s), 6.29 (1H, tt, J = 5.5 Hz, 53.6 Hz), 7.42 (1H, dt, J = 1.2 Hz, 7.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 0.6 Hz, 7.8 Hz), 7.89-7.92 (2H, m); IR (neat) 1698, 1240, 1142, 1115, 1092, 789, 770, 743 cm⁻¹

2) 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-
20 オール

2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オン 9.11 g (41.4 ミリモル) のメタノール 50 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 0.76 g (20 ミリモル) を少しずつ加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナ
25 トリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 6.131 g 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.39 (3H, s), 4.95-5.10 (1H, m), 5.97 (1H, ddt, J = 3.3 Hz, 8.1 Hz, 53.2 Hz), 7.21-7.36 (4H, m);

IR (neat) 3426, 1240, 1161, 1107, 1059, 762, 743 cm^{-1}

3) チオ酢酸O-フェニルO-[2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロピル]

2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オール
 5 3. 814 g (17. 17ミリモル) とフェニルクロロチオノホルメート3. 26
 g (18. 9ミリモル) のアセトニトリル40ml 溶液に4-N, N-ジメチルアミ
 ノピリジン4. 62 g (37. 8ミリモル) を氷冷下に加え、室温で一晩撹拌した。
 生じた沈殿をろ過して除き、アセトニトリルで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧
 留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘ
 10 キサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量6. 189 g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.41 (3H, s), 5.89 (1H, tt, $J = 5.0$ Hz, 53.0 Hz),
 6.56 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.0 Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.21-7.49
 (7H, m); IR (neat) 1591, 1489, 1279, 1211, 1127, 1107, 1065, 774, 689 cm^{-1}
 15 4) 1-メチル-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンゼン

チオ酢酸O-フェニルO-[2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェ
 ニル) プロピル] 6. 189 g (17. 27ミリモル)、水素化トリブチルスズ7.
 49 g (25. 7ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0. 5
 6 g (3. 43ミリモル) のベンゼン50ml 溶液を80℃で6時間撹拌した。反
 20 応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。

無色液体 収量1. 412 g 収率40%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.36 (3H, s), 3.24 (2H, t, $J = 17.7$ Hz), 5.69 (1H,
 tt, $J = 3.5$ Hz, 53.7 Hz), 7.08-7.15 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); IR
 25 (neat) 1165, 1101, 1057 cm^{-1}

5) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロ
 ロピル) ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル

1-メチル-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンゼン1. 363
 g (6. 611ミリモル)、N-ブモスクシンイミド1. 18 g (6. 61ミリ

モル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 30 mg の四塩化炭素 20 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジルプロミドの粗生成物を無色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 1.39 g (6.61 ミリモル) の、2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.26 g (6.61 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。
黄色液体 収量 1.849 g 収率 68%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.22 (2H, t, J = 18.0 Hz), 3.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.33 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, dq, J = 1.7 Hz, 7.2 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 5.63 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 53.6 Hz), 7.08-7.24 (6H, m), 7.97 (2H, dd, 5.6 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1738, 1688, 1599, 1508, 1233, 1159, 1101, 849 cm⁻¹

6) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 1.22 g (8.92 ミリモル) をジエチルエーテル 30 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 0.68 g (17.8 ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル) -2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル] -3-オキソプロピオン酸エチル 1.849 g (4.462 ミリモル) のジエチルエーテル 20 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出し

た。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）、目的物を得た。

無色液体 収量1. 378 g 収率74%

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.92 (1H, d, J = 2.7 Hz), 2.98 (2H, s), 3.20 (2H, t, J = 17.9 Hz), 3.87 (2H, dq, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.66 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 53.7 Hz), 7.01-7.11 (5H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3445, 1715, 1607, 1512, 1375, 1346, 1223, 1159, 1100, 1057, 839 cm⁻¹
- 10 7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
- (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸エチル1. 378 g (3.309ミリモル)、水酸化ナトリウム0.26 g (6.62ミリモル)、
- 15 メタノール10ml、水5ml、テトラヒドロフラン10mlの混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸の粗生
- 20 成物を液体として得た。

- 上で得た液体のテトラヒドロフラン30ml溶液にトリエチルアミン0.55ml (3.97ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1.00 g (3.64ミリモル)を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝
- 25 3／1-1／1）、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.022 g 収率80%

mp 91-93°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.24 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.0 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.5 Hz), 3.22 (2H, t, J = 17.9 Hz), 4.21-4.28

- (1H, m), 5.15 (1H, s), 5.72 (1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 53.9 Hz); 5.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.28 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.1$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3241, 1757, 1740, 1512, 1343, 1223, 1167, 1094, 1051, 835, 712 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}_2$: C, 59.22; H, 4.19; N, 3.63. Found: C, 59.20; H, 4.22; N, 3.66.
- 5 8) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル) フェニル] プロパン-1-オール
- (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル) -4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 0.880 g (2.284 ミリモル) と水酸化ナトリウム 0.37 g (9.14 ミリモル) を
- 10 エタノール 10 ml - 水 0.5 ml 中で、3時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 15 白色結晶 収量 0.462 g 収率 60%
- mp 98-99°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.36 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.8 Hz), 3.26-3.32 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 37.2$ Hz), 6.15 (1H, dt, $J = 7.2$ Hz, 53.8 Hz), 7.05-7.14 (3H, m), 7.28-7.43 (5H, m); IR (KBr) 3100-2750, 1508, 1406, 1362, 1223, 1103,
- 20 1042 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$: C, 63.71; H, 5.05; N, 4.13. Found: C, 63.49; H, 5.07; N, 4.12.
- 9) N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- 25 (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル) フェニル] プロパン-1-オール 0.100 g (0.295 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 55 mg (0.29 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 45 mg (0.29 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エ

チル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 56 mg (0.29ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.122 g 収率 81%

mp 165-167°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.69 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.3 Hz), 6.06 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.14 (1H, dt, J = 7.2 Hz, 53.7 Hz), 6.17 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.03-7.19 (5H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m); IR (KBr) 3272, 2938, 1638, 1512, 1345, 1227, 1182, 1101, 1038, 772 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₇F₄NO₂: C, 70.72; H, 5.34; N, 2.75. Found: C, 70.43; H, 5.26; N, 2.71.

実施例 336

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール 0.100 g (0.295ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 56 mg (0.29ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 45 mg (0.29ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 56 mg (0.29ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.122 g 収率 81%

mp 184–185°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.81 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.3 Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.6 Hz), 3.49 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.73–4.82 (1H, m), 5.10 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 37.2$ Hz), 6.12 (1H, dt, $J = 7.2$ Hz, 53.7 Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 10.1 Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.16–7.57 (9H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1512, 1229, 1051, 837, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 68.10; H, 4.34; N, 2.74. Found: C, 67.77; H, 4.19; N, 2.74.

実施例 3 3 7

10 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.368 g (6.145ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.61 g (7.37ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン 75 mg (0.61ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 3.014 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.51 (9H, s), 2.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 14.0 Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 14.4 Hz), 3.11 (2H, br t, $J = 18.3$ Hz), 4.77–4.87 (1H, m), 5.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.69 (1H, tt, $J = 3.2$ Hz, 53.8 Hz), 6.60–6.64 (2H, m), 6.93 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.03–7.16 (4H, m); IR (neat) 2982, 1817, 1723, 1514, 1360, 1302, 1227, 1155, 1101, 1067 cm^{-1}

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-

[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル] エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

(4*RS*, 5*SR*)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボ
 5 ン酸 *tert*-ブチル 3.014 g (6.209ミリモル) のテトラヒドロフラン
 30ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.26 g (6.52ミリモル) のメタノール 1
 0ml 溶液を氷冷下に加え、0℃で0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈
 し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧
 留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結
 10 晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.367 g 収率 83%

mp 168-169℃; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.30 (9H, s), 2.64-2.78 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 17.7 Hz), 4.05 (1H, br s), 4.54 (1H, s), 4.87 (1H, br s), 5.08 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 5.70 (1H, tt, J = 3.9 Hz, 53.4 Hz), 7.01-7.10
 15 (5H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR
 : (KBr) 3349, 1680, 1535, 1227, 1173, 1113, 1007, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for
 C₂₃H₂₆F₉NO₃: C, 60.13; H, 5.70; N, 3.05. Found: C, 60.04; H, 5.73; N, 2.91.

実施例 338

N-[(1*RS*, 2*SR*)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-
 20 (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒド
 ロ-5*H*-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (1*RS*, 2*SR*)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) フェニル] プロパン-1-オール

N-[(1*RS*, 2*SR*)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-
 25 -(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル] エチル] カルバミン酸 *tert*-
tert-ブチル 2.188 g (4.762ミリモル) とトリフルオロ酢酸 10ml
 の混合物を1時間室温で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カ
 リウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を

得た。

黄色液体 収量 1.720 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.35 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 13.7 Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.5 Hz), 3.24 (2H, t, $J = 18.6$ Hz), 3.25-3.29 (1H, m), 4.66
5 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.70 (1H, tt, $J = 3.2$ Hz, 53.8 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.28 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3365-2860, 1605, 1508, 1223, 1157, 1101, 1057, 837 cm^{-1}

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
10

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.835ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.16 g (0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.13 g (0.83ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.83ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
20

白色粉末 収量 0.325 g 収率 74%

mp 165-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.6 Hz), 3.22 (2H, t, $J = 18.0$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz),
25 4.65-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.68 (1H, tt, $J = 3.4$ Hz, 53.7 Hz), 5.70 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.5$ Hz, 11.7 Hz), 6.21 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.02-7.10 (4H, m), 7.14-7.17 (3H, m), 7.7.28 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3281, 1638, 1514, 1229, 1105, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 68.04;

H, 5.33; N, 2.65. Found: C, 67.89; H, 5.34; N, 2.47.

実施例 339

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]ナフ

5 タレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.835ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.16 g (0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.83ミリモル) をアセ
10 トニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.83ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた
15 残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を
得た。

白色粉末 収量 0.349 g 収率 79%

mp 172-173°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.86 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.20 (2H, t, J = 17.9 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.69
20 (1H, tt, J = 3.5 Hz, 53.5 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 10.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.14-7.29 (5H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3274, 1644, 1539, 1514, 1236, 1103, 1055, 837, 760
25 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₆NO₂: C, 65.54; H, 4.36; N, 2.64. Found: C, 65.53;
H, 4.39; N, 2.34.

実施例 340

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]ナフ
タレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.835ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.16 g (0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.83ミリモル) をアセ
 5 トニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.83ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢
 10 酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.285 g 収率 62%

mp 174-175°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.85 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.7 Hz), 3.21 (2H, t, J = 18.0 Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.05 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.69
 15 (1H, tt, J = 3.6 Hz, 53.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05-7.29 (8H, m), 7.45-7.56 (5H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1638, 1539, 1514, 1233, 1100, 837, 785, 708 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₃ClF₅NO₂: C, 63.57; H, 4.23; N, 2.56. Found: C, 63.59; H, 4.14; N, 2.68.

実施例 341

20 N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロピオン酸エチル

3-トリル酢酸エチル 30.92 g (173.5ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に氷冷下 60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 15.3 g (382ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間撹拌した。これにヨウ化メチル 32.2 ml (520ミリモル) を 0°C で加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
 25

ラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝50／1-15／1）、目的物を得た。

無色液体 収量30.22g 収率84%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.03-7.22 (4H, m); IR (neat) 2976, 1730, 1252, 1146, 702 cm⁻¹

2) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール

水素化リチウムアルミニウム3.52g (92.9ミリモル)のテトラヒドロフラン150ml懸濁液に、氷冷下、2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロピオン酸エチル19.16g (92.88ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水3.5ml、15%水酸化ナトリウム水溶液3.5ml、水9mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）、目的物を得た。

無色液体 収量12.99g 収率85%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.22 (1H, t, J = 6.6 Hz), 1.33 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.61 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17-7.27 (3H, m); IR (neat) 3370, 2963, 1042, 783, 704 cm⁻¹

3) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパナール

塩化オキザリル15.1g (119ミリモル)のテトラヒドロフラン150ml溶液に-78℃でジメチルスルホキシド16.8ml (237ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml溶液を滴下した。5分間攪拌した後、2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール12.99g (79.09ミリモル)のテトラヒドロフラン80ml溶液を-78℃に加え、15分間攪拌した。これにトリエチルアミン66.1ml (475ミリモル)を加え、室温まで昇温した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル＝１５／１）、目的物を得た。

淡黄色液体 収量１１．７２ｇ 収率９１％

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.45 (6H, s), 2.36 (3H, s), 7.07-7.7.12 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz), 9.49 (1H, s); IR (neat) 2975, 1728, 785, 704 cm⁻¹

5 4) 1- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) -3-メチルベンゼン

(ジエチルアミノ) サルファートリフルオリド 7.31 g (45.4ミリモル) の塩化メチレン 20 ml 溶液に -78℃ で 2-メチル-2-(3-メチルフェニル) プロパナール 7.360 g (45.37ミリモル) の塩化メチレン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、攪拌した後、塩化メチレン層を分離した。水層はジエチルエーテルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン-ヘキサン／酢酸エチル＝３０／１）、目的物を得た。

無色液体 収量 2.747 g 収率 33%

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.33 (3H, dd, J = 1.5 Hz, 16.2 Hz), 1.40 (3H, dd, J = 2.0 Hz, 16.4 Hz), 2.37 (3H, s), 5.29 (1H, dd, J = 13.8 Hz, 45.3 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2988, 1387, 1157, 1036, 775, 702 cm⁻¹

20 5) 2- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-オキソプロピオン酸エチル

1- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) -3-メチルベンゼン 2.747 g (14.91ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 2.65 g (14.9ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0.1 g の四塩化炭素 30 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジルブロミドの粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 3.13 g (14.9ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 40 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフ

イン懸濁物 0.60 g (14.9 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。
 これに上で得た液体の 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、室温
 で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を
 無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲル
 5 カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、
 目的物を得た。

黄色液体 収量 3.484 g 収率 60%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.23-1.39 (6H, m), 3.34
 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz),
 10 4.55 (0.5H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.58 (0.5H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.25 (0.5H, dd, J
 $= 14.1$ Hz, 45.0 Hz), 5.26 (0.5H, dd, $J = 13.4$ Hz, 45.2 Hz), 7.10 (2H, t,
 $J = 8.4$ Hz), 7.16-7.24 (4H, m), 7.97 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 9.0 Hz); IR (neat)
 2986, 1736, 1686, 1599, 1508, 1269, 1236, 1159, 1032, 849 cm^{-1}

6) (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベ
 15 ンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 2.37 g (17.4 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌
 しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.32 g (34.8 ミリモル) を室温に加え、
 そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、
 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[3-(1,
 20 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-
 オキソプロピオン酸エチル 3.412 g (8.695 ミリモル) のジエチルエーテ
 ル 20 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少
 しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。
 集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生
 25 成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル =
 3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 2.919 g 収率 85%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.25-1.42 (6H, m), 2.89-2.93
 (1H, m), 2.96-3.05 (3H, m), 3.86 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 3.7$

Hz), 5.24 (1H, dd, $J = 14.2$ Hz, 45.2 Hz), 7.00–7.29 (6H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 3445, 2986, 1728, 1605, 1510, 1375, 1225, 1159, 1032, 839 cm^{-1}

7) (4RS, 5SR)–4–[3–(1, 2–ジフルオロ–2–メチルプロピル) ベン
5 ジル]–5–(4–フルオロフェニル)–1, 3–オキサゾリジン–2–オン

(2RS, 3RS)–2–[3–(1, 2–ジフルオロ–2–メチルプロピル) ベンジ
ル]–3–(4–フルオロフェニル)–3–ヒドロキシプロピオン酸エチル 2.849
g (7.223ミリモル)、水酸化ナトリウム 0.58 g (14.4ミリモル)、
メタノール 10 ml、水 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物を室温で
10 一晚攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エ
チルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去
して、(2RS, 3RS)–2–[3–(1, 2–ジフルオロ–2–メチルプロピル) ベ
ンジル]–3–(4–フルオロフェニル)–3–ヒドロキシプロピオン酸の粗生成物を
液体として得た。

15 上で得た液体のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 1.21 ml
(8.67ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.19 g (7.95ミリ
モル)を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生
成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル＝
3/1–1/1)、目的物を得た。

20 白色固体 収量 2.245 g 収率 86%

mp 130–131℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.28–1.41 (6H, m), 2.20–2.36 (2H,
m), 4.21–4.30 (1H, m), 4.97 (1H, s), 5.24 (0.5H, dd, $J = 13.7$ Hz, 44.9 Hz),
5.25 (0.5H, dd, $J = 14.0$ Hz, 45.2 Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.01–7.39
(8H, m); IR (KBr) 3250, 1742, 1514, 1236, 1223, 1022, 849 cm^{-1} ; Anal. Calcd
25 for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 65.78; H, 5.58; N, 3.84. Found: C, 65.64; H, 5.50;
N, 3.96.

8) (4RS, 5SR)–4–[3–(1, 2–ジフルオロ–2–メチルプロピル) ベ
ンジル]–5–(4–フルオロフェニル)–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–カ
ルボン酸 tert–ブチル

(4 R S, 5 S R) -4- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジ
 ル] -5- (4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2. 1 2 4 g
 (5. 8 4 5 ミリモル)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル 1. 5 3 g (7. 0 1 ミリモ
 ル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 7 1 m g (0. 5 8 ミリモル) のアセト
 5 ニトリル 4 0 m l 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られ
 た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチ
 ル= 3 / 1-2 / 1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 2. 6 3 3 g 収率 9 7 %

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24-1.38 (6H, m), 1.49 (4.5H, s), 1.53 (4.5H,
 10 s), 2.55-2.64 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.10 (0.5H,
 dd, J = 13.2 Hz, 45.0 Hz), 5.17 (0.5H, dd, J = 14.6 Hz, 45.2 Hz), 5.66 (0.5H,
 d, J = 7.2 Hz), 5.67 (0.5H, d, J = 6.6 Hz), 6.59-6.65 (1H, m), 6.67 (0.5H,
 s), 6.82 (0.5H, s), 6.91-6.98 (2H, m), 7.04-7.17 (4H, m); IR (neat) 2984,
 1817, 1723, 1514, 1358, 1308, 1229, 1155, 1069 cm⁻¹

15 9) N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピ
 ル) ベンジル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] カルバミン
 酸 *tert*-ブチル

(4 R S, 5 S R) -4- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジ
 ル] -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボ
 20 ン酸 *tert*-ブチル 2. 5 8 4 g (5. 5 7 5 ミリモル) のテトラヒドロフラン
 2 0 m l 溶液に水酸化ナトリウム 0. 2 2 g (5. 5 7 ミリモル) のメタノール 5
 m l 溶液を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水
 で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去し
 て、目的物を得た。

25 白色固体 収量 2. 3 0 0 g 収率 9 4 %

mp 148-149°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28-1.41 (6H, m), 1.34 (9H, s),
 2.65 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.3 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz),
 3.38 (1H, br s), 4.09 (1H, br s), 4.50 (1H, br d, J = 6.9 Hz), 4.90 (1H,
 br s), 5.27 (1H, dd, J = 13.7 Hz, 45.2 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.13

(2H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3366, 2988, 1682, 1532, 1514, 1225, 1171, 1007 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 65.89; H, 6.91; N, 3.20. Found: C, 65.62; H, 6.88; N, 3.22.

実施例 342

- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- 1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 tert-ブチル 2.139 g (4.889 ミリモル) とトリフルオロ酢酸 10 ml の混合物を 1 時間室温で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 1.650 g 収率 100%

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.31 (3H, d, $J = 15.3$ Hz), 1.38 (3H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.36 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 13.4 Hz), 3.25-3.32 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 13.8$ Hz, 45.3 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.11-7.33 (4H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1605, 1508, 1387, 1373, 1223, 1157, 1034, 839 cm^{-1}

- 2) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.200 g (0.593 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カル

ボン酸 0.11 g (0.59ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 91 mg (0.59ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.59ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.184 g 収率 61%

10 mp 102-104°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.25-1.39 (6H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.79 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 3.82 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.24 (0.5H, dd, J = 14.0 Hz, 45.2 Hz), 5.27 (0.5H, dd, J = 13.5 Hz, 45.0 Hz), 5.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88-5.96
15 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.91-6.95 (1H, m), 7.02-7.34 (8H, m), 7.43 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3295, 2938, 1638, 1510, 1225, 1034, 772 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₂F₃NO₂·0.1H₂O: C, 73.09; H, 6.37; N, 2.75. Found: C, 72.87; H, 6.31; N, 2.62.

実施例 343

20 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.200 g (0.593ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.59ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 91 mg (0.59ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.59ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1－1／1）、ジイソプロピルエーテル－ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.218 g 収率72%

- 5 mp 163-165°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24-1.38 (6H, m), 2.74-2.87 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.3 Hz), 3.62-3.64 (1H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.07 (0.5H, t, J = 4.1 Hz), 5.08 (0.5H, t, J = 3.9 Hz), 5.22 (0.5H, dd, J = 14.9 Hz, 45.2 Hz), 5.27 (0.5H, dd, J = 13.4 Hz, 44.9 Hz), 5.86 (0.5H, d, J = 8.1 Hz), 5.88 (0.5H, d, J = 8.1 Hz), 6.96-7.37 (8H, m), 7.43-7.57
10 (4H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3291, 1642, 1626, 1512, 1231, 837, 768 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₇F₄NO₂·0.2H₂O: C, 70.22; H, 5.38; N, 2.73. Found: C, 69.96; H, 5.24; N, 2.70.

実施例344

- N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネ
15 オペンチルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテ
ン-1-カルボキサミド

1) 4-ネオペンチル安息香酸

- 塩化アルミニウム4.43 g (33.2ミリモル)の塩化メチレン20ml懸濁
液に攪拌しながら、塩化トリクロロアセチル6.04 g (33.2ミリモル)の塩
20 化メチレン10ml溶液を-78°Cで滴下した。反応液を15分攪拌した後、-5
0°Cに昇温し、ネオペンチルベンゼン4.922 g (33.20ミリモル)の塩化
メチレン10ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、混合物
の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を
無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をテトラヒド
25 ロフラン30mlに溶かし、水酸化カリウム3.73 g (66.4ミリモル)を水
40mlに溶かした溶液を加え、室温で10分攪拌した。反応液をジエチルエー
テルと水で希釈し、水層を分離した。得られた水溶液を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチ
ルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、
目的物を得た。

褐色結晶 収量 5.343 g 収率 84%

ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 193-194°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.92 (9H, s), 2.58 (2H, s), 2.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.02 (1H, br s); IR (KBr)
 5 3100-2550, 1682, 1426, 1319, 1296, 951, 731 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 74.97; H, 8.39. Found: C, 74.85; H, 8.47.

2) 4-ネオペンチルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム 1.13 g (29.9 ミリモル) のテトラヒドロフ
 ラン 50 ml 懸濁液に、氷冷下、4-ネオペンチル安息香酸 3.830 g (19.
 10 92 ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。
 反応液を氷冷した後、水 1 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、水 2.5
 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温
 で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集
 めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
 15 フィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。
 黄色液体 収量 2.446 g 収率 69%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.90 (9H, s), 1.62 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.49 (2H, s), 4.67 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (neat) 3330, 2951, 1364, 1017 cm^{-1}

20 3) 3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル

4-ネオペンチルベンジルアルコール 2.446 g (13.72 ミリモル)、ト
 リエチルアミン 2.87 ml (20.6 ミリモル) の酢酸エチル 50 ml 溶液に氷
 冷下塩化メタンスルホン 1.89 g (16.5 ミリモル) の酢酸エチル 10 ml
 25 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジ
 エチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸
 エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(3-クロロベンゾイル) 酢酸エチル 3.11 g (13.7 ミリモル) の 1, 2-
 ジメトキシエタン 20 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフイ

- ン懸濁物 0.55 g (13.7 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温で加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 4.648 g 収率 88%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.85 (9H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.42 (2H, s), 3.28-3.31 (2H, m), 4.07-4.15 (2H, m), 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, ddd, J = 1.1 Hz, 1.9 Hz, 8.0 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 1.1 Hz, 1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.89 (1H, t, J = 1.8 Hz); IR (neat) 2953, 1738, 1694, 1229 cm⁻¹
4) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル) プロピオン酸エチル

- 15 塩化亜鉛 3.22 g (23.6 ミリモル) をジエチルエーテル 30 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.78 g (47.2 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 4.564 g (11.80 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 3.828 g 収率 83%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.86 (9H, s), 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.42 (2H, s), 2.84-3.00 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.03 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.98 (4H, s), 7.26 (3H, s), 7.42 (1H, s); IR (neat)

3468, 2951, 1726, 1709, 1476, 1375, 1364, 1236, 1184, 1032 cm^{-1}

5) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-(4-ネオペンチルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル) プロピオン酸エチル 3.756 g (9.657ミリモル)、水酸化ナトリウム 0.77 g (19.3ミリモル)、メタノール 20 ml、水 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル) プロピオン酸の粗生成物を白色固体として得た。

上で得た固体のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液にトリエチルアミン 1.62 ml (11.6ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.92 g (10.6ミリモル) を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.517 g 収率 73%

mp 197-198℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.87 (9H, s), 2.18 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 13.6 Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 4.0$ Hz, 13.8 Hz), 2.44 (2H, s), 4.18-4.30 (1H, m), 4.99 (1H, br s), 5.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.38 (4H, m); IR (KBr) 3268, 2959, 1740, 1240, 1017, 791 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$: C, 70.48; H, 6.76; N, 3.91. Found: C, 70.56; H, 7.00; N, 3.62.

25 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル) プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-(4-ネオペンチルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.335 g (6.525ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.04 g (26.1ミリモル) をエタノール 30 ml-水 1 ml 中で、

5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水とジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量1.814g 収率84%

mp 118-120°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.88 (9H, s), 2.31 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 13.8 Hz), 2.45 (2H, s), 2.72 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.8 Hz), 3.29 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.8 Hz, 10.5 Hz), 4.67 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.00-7.06 (5H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, s); IR (KBr) 3130-2770, 2953, 1576, 1476, 1420, 1364, 1192, 1040, 949, 855, 779, 729 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₂₆ClNO: C, 72.38; H, 7.90; N, 4.22. Found: C, 72.24; H, 7.97; N, 4.02.

7) N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール0.300g (0.904ミリモル)、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.17g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g (0.90ミリモル)をアセトニトリル10ml-N,N-ジメチルホルムアミド2ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.17g (0.90ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.377g 収率83%

mp 147-149°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.88 (9H, s), 1.95-2.04 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.46 (2H, s), 2.62-2.71 (3H, m), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.38 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.63-4.72 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.69 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.99 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.0 Hz), 6.33 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.05 (4H, s), 7.14 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.27-7.35 (3H, m), 7.48

(1H, s); IR (KBr) 3376, 3331, 2959, 1626, 1528, 779, 766 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClNO}_2$: C, 76.55; H, 7.23; N, 2.79. Found: C, 76.38; H, 7.19; N, 2.52.

実施例 3 4 5

4-フルオロ-N- [(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-
5 -1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール 0.300 g (0.904ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.90ミリモル) をアセトニトリル 10 ml-N,
10 N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.90ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、
15 目的物を得た。

白色粉末 収量 0.300 g 収率 66%

mp 150-151°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.89 (9H, s), 2.48 (2H, s), 2.73 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 4.19 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.11 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 9.9 Hz), 7.04-7.12 (5H, m), 7.27-7.40 (3H, m), 7.46-7.58 (3H, m), 7.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); IR (KBr) 3275, 2955, 1642, 1626, 1541, 1426, 1264, 1236, 1051, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFNO}_2$: C, 73.87; H, 6.20; N, 2.78. Found: C, 73.69; H, 6.02; N, 2.59.

25 実施例 3 4 6

5-クロロ-N- [(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-
1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール 0.300 g (0.904ミリモル)、5-クロ

ロ-1-ナフトエ酸 0.19 g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリア
ゾール水和物 0.14 g (0.90ミリモル) をアセトニトリル 10 ml-N, N-
ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ
5 プロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.90ミリモル) を加え、室温
で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、
無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得ら
れた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目
的物を得た。

白色結晶 収量 0.367 g 収率 78%

- 10 mp 168-169°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200 MHz) δ 0.88 (9H, s), 2.46 (2H, s),
2.81 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz),
4.72-4.86 (1H, m), 5.04-5.11 (2H, m), 6.97-7.14 (5H, m), 7.23-7.37 (4H, m),
7.42-7.58 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz); IR
(KBr) 3272, 2957, 1636, 1537, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₁Cl₂N₂: C, 71.54;
15 H, 6.00; N, 2.69. Found: C, 71.63; H, 6.09; N, 2.58.

実施例 347

N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル-1-
[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル]] カルバミン酸
tert-ブチル

- 20 1) 3-(4-フルオロフェニル) -2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロ
ピオニル) ベンジル] -3-オキソプロピオン酸エチル

2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オン 7.
484 g (33.99ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 6.05 g (34.
0ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0.2 g の四塩化炭素
25 40 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を
濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、淡
黄色液体を得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 7.15 g (34.0ミリモル) の 1,
2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフ

イン懸濁物 1.36 g (34.0 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。
 これに上で得た液体の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液を室温に加え、室温
 で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を
 無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲル
 5 カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、
 目的物を得た。

黄色液体 収量 6.608 g 収率 45%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.41 (2H, d, J = 7.5
 Hz), 3.40-4.15 (2H, m), 4.59 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.28 (1H, tt, J = 5.6 Hz,
 10 52.5 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d,
 J = 7.5 Hz), 7.93-7.96 (2H, m), 8.01 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.9 Hz); IR (neat)
 1736, 1686, 1599, 1508, 1302, 1273, 1238, 1159, 1115, 849 cm⁻¹

2) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[3-
 (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン
 15 ン酸エチル

塩化亜鉛 4.16 g (30.5 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌
 しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.31 g (61.1 ミリモル) を室温に加え、
 そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、
 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フル
 20 オロフェニル) -2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジ
 ル] -3-オキソプロピオン酸エチル 6.540 g (15.27 ミリモル) のジエチ
 ルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希
 塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽
 出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得ら
 25 れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸
 エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 5.958 g 収率 90%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.78 (1H, s), 2.93-3.03
 (4H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 4.93-5.03 (2H, m), 5.96 (1H, ddt, J = 2.4 Hz,

8.5 Hz, 53.2 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.34 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 3418, 1715, 1607, 1512, 1377, 1229, 1186, 1159, 1100, 1057, 839 cm⁻¹

3) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸エチル 5.878 g (13.59ミリモル)、水酸化ナトリウム 1.09 g (27.2ミリモル)、メタノール 20 ml、水 30 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸の粗生成物を液体として得た。

上で得た液体のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.27 ml (16.3ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 4.12 g (15.0ミリモル) を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/2)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 5.001 g 収率 92%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.14-2.38 (2H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.34-4.42 (0.5H, m), 4.87-4.89 (0.5H, m), 4.96 (0.5H, br s), 5.02 (0.5H, br s), 5.73 (0.5H, d, J = 8.7 Hz), 5.78 (0.5H, d, J = 8.7 Hz), 6.08 (1H, dt, J = 9.7 Hz, 53.4 Hz), 6.85 (0.5H, s), 6.99-7.36 (7.5H, m); IR (neat) 3304, 1744, 1514, 1236, 1101, 1067, 735 cm⁻¹

4) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (2, 2, 3, 3-

テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-
 オン 5.779 g (14.40 ミリモル) とトリエチルアミン 16.1 ml (11
 5 ミリモル) をジメチルスルホキシド 20 ml 中で攪拌し、これに室温で三酸化硫
 黄ピリジン錯体 9.17 g (57.6 ミリモル) のジメチルスルホキシド 30 ml
 5 溶液を加え、そのまま一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、濃塩酸で酸性とした
 後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶
 媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
 精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、目的物を得た。

黄色固体 収量 3.772 g 収率 66%

10 ジイソプロピルエーテルより再結晶して、白色粉末を得た。

mp 149-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.31 (1H,
 q, J = 7.4 Hz), 5.69 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.27 (1H, tt, J =
 5.4 Hz, 52.6 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31-7.36 (3H, m), 7.46 (1H,
 t, J = 7.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3250, 1740,
 15 1690, 1516, 1240, 1115, 1096 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₄F₅NO₃: C, 57.15; H,
 3.53; N, 3.51. Found: C, 57.12; H, 3.57; N, 3.41.

5) (4RS, 5SR) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- [3- (2,
 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-
 3-カルボン酸 tert-ブチル

20 (4RS, 5SR) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (2, 2, 3, 3-
 テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.1
 99 g (5.507 ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.44 g (6.61
 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 67 mg (0.55 ミリモル) の
 アセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、
 25 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢
 酸エチル = 3/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物
 を得た。

白色結晶 収量 2.178 g 収率 79%

mp 116-118°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 2.69 (1H, dd, J = 9.0

Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.3 Hz), 4.83 (1H, ddd, $J = 4.4$ Hz, 7.1 Hz, 9.2 Hz), 5.68 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.27 (1H, tt, $J = 5.6$ Hz, 52.5 Hz), 6.94 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, dd, $J = 5.1$ Hz, 8.4 Hz), 7.28 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 1806, 1701, 1516, 1372, 1159, 1113, 1076 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_5$: C, 57.72; H, 4.44; N, 2.80. Found: C, 57.66; H, 4.41; N, 2.66.

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]]カルバミン酸tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル 2.030 g (4.065ミリモル) のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.16 g (4.06ミリモル) のメタノール 10 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 1.692 g 収率 88%

mp 157-158°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 14.4 Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.1 Hz), 3.07 (1H, s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.65 (1H, br d, $J = 9.3$ Hz), 4.94 (1H, s), 6.29 (1H, tt, $J = 5.6$ Hz, 52.5 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.34-7.48 (4H, m), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 6.9$ Hz); IR (KBr) 3353, 1682, 1534, 1514, 1242, 1225, 1171, 1113, 1005 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 58.35; H, 5.11; N, 2.96. Found: C, 58.12; H, 4.94; N, 2.79.

実施例 348

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]

ナフタレン-1-カルボキサミド

N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル-
1- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル]] カルバミ
ン酸tert-ブチル 0.423 g (0.893ミリモル) のトリフルオロ酢酸5
5 ml 溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸
カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸
ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して淡黄色液体を得た。

上で得た液体、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.89ミリモル)、
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.89ミリモル) をアセ
10 トニトリル15ml 中で攪拌しながら1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピ
ル) カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.89ミリモル) を加え、室温で一晩
攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水
硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジ
15 イソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.364 g 収率 75%

mp 160-162°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.94 (1H, dd, J = 10.5 Hz,
14.4 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 5.1 Hz, 14.1 Hz), 4.66 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.74-4.83
(1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.26 (1H, tt, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 6.97-7.11
20 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 8.0 Hz), 7.38-7.61 (6H, m), 7.68 (1H,
d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J =
8.1 Hz); IR (KBr) 3277, 1703, 1644, 1626, 1601, 1512, 1231, 1113, 835, 762
cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₁F₆NO₃: C, 63.86; H, 3.88; N, 2.57. Found: C, 63.49;
H, 3.49; N, 2.45.

25 実施例 349

4-フルオロ-N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキ
シ-1- [3- [1- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) ビニル] ベンジル]
エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

臭化メチルトリフェニルホスホニウム 0.36 g (1.00ミリモル) のテトラ

ヒドロフラン15ml溶液に室温でtert-ブトキシカリウム0.11g (1.00ミリモル)を加え、0.5時間攪拌した。これに、4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド0.181g (0.332ミリモル)のテトラヒドロフラン10ml溶液を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

10 白色固体 収量0.146g 収率81%

mp 162-163°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200 MHz) δ 2.86 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.2 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.2 Hz), 4.73-4.86 (1H, m), 5.01-5.06 (2H, m), 5.63 (1H, s), 5.75 (1H, tt, J = 4.6 Hz, 53.2 Hz), 5.87 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.96-7.27 (9H, m), 7.37-7.57 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3262, 1642, 1626, 1601, 1537, 1510, 1264, 1229, 1111, 1053, 833, 758 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₃F₆NO₂·0.3H₂O: C, 65.64; H, 4.33; N, 2.55. Found: C, 65.53; H, 4.04; N, 2.37.

実施例350

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]]カルバミン酸tert-ブチル0.462g (0.976ミリモル)のトリフルオロ酢酸5ml溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して淡黄色液体を得た。

上で得た液体、5-クロロ-1-ナフトエ酸0.20g (0.98ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.15g (0.98ミリモル)をアセトニ

トリル 15 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カ
 ルボジイミド・塩酸塩 0.19 g (0.98 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌し
 た。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ
 5 マトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロ
 ピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.429 g 収率 78%

mp 154-155°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.94 (1H, dd, J = 10.7 Hz,
 14.0 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.0 Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 4.87 (1H,
 10 d, J = 3.6 Hz), 5.05 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.28 (1H, tt, J = 5.5 Hz, 52.4
 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, t, J =
 9.0 Hz), 7.44-7.56 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91 (1H, s), 7.98
 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3279, 1703, 1640,
 1537, 1512, 1231, 1113, 787 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₁ClF₆NO₃·0.5H₂O: C, 61.01;
 15 H, 3.88; N, 2.45. Found: C, 61.21; H, 3.96; N, 2.82.

実施例 351

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ
 -1-[3-[1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) ビニル] ベンジル] エ
 チル] ナフタレン-1-カルボキサミド

20 臭化メチルトリフェニルホスホニウム 0.39 g (1.10 ミリモル) のテトラ
 ヒドロフラン 15 ml 溶液に室温で tert-ブトキシカリウム 0.12 g (1.
 10 ミリモル) を加え、0.5 時間攪拌した。これに、5-クロロ-N-[(1RS,
 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3
 -テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミ
 25 ド 0.206 g (0.367 ミリモル) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え、
 室温で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有
 機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=2/1-
 1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.100 g 収率 49%

mp 162-163°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.81 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.3 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.1 Hz), 3.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.79-4.89 (1H, m), 5.08 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.63 (1H, s), 5.72 (1H, tt, $J = 4.0$ Hz, 53.4 Hz), 5.89 (1H, s), 7.10 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3621, 3248, 1638, 1541, 1508, 1223, 1101, 789 cm^{-1}

実施例 352

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ブタン-2-オン

マグネシウム 22.5 g (925 ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをジエチルエーテル 400 ml 中で攪拌しながら、4-メチルベンジルクロリド 65.0 g (463 ミリモル) のジエチルエーテル 500 ml 溶液を室温でゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 0.5 時間攪拌した。この反応液にイソブチロニトリル 21.31 g (308.3 ミリモル) のジエチルエーテル 100 ml 溶液を氷冷下で滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を氷冷下滴下し、室温で 1 時間攪拌した。混合物のジエチルエーテル層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 52.64 g 収率 97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.09 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.67-2.77 (1H, m), 3.70 (2H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (neat) 2971, 1713, 1514, 1464, 1042, 781 cm^{-1}

2) 4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)トルエン

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ブタン-2-オン 25.00 g (141.8 ミリモル) と (ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 25.1 g (156 ミ

リメル)の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、攪拌した後、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=20/1)、目的物を得た。

5 無色液体 収量8.562g 収率31%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.04 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.91-2.05 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J = 17.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 2975, 1514, 999 cm^{-1}

3) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2,2-ジフル
10 オロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-カルボ
ン酸tert-ブチル

4-(2,2-ジフルオロ-3-メチルブチル)トルエン4.06g、N-ブロモス
クシンイミド3.64g(20.5ミリモル)、2,2'-アゾビス(イソブチロ
ニトリル)30mgの四塩化炭素30ml溶液を1.5時間加熱還流した。反応液
15 を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集め
た濾液の溶媒を減圧留去して、黄色液体を得た。

(3-クロロベンゾイル)酢酸エチル4.64g(20.5ミリモル)の1,2-
ジメトキシエタン40ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィ
ン懸濁物0.82g(20.5ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。
20 これに上で得た液体の1,2-ジメトキシエタン20ml溶液を室温に加え、室温
で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を
無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)に通し、
3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2,2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベン
25 ジル]-3-オキソプロピオン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。

塩化亜鉛2.49g(18.3ミリモル)をジエチルエーテル30ml中で攪拌
しながら水素化ホウ素ナトリウム1.38g(36.6ミリモル)を室温に加え、
そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、
水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、上で得た液体

のジエチルエーテル 20 ml 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1-6／1）に通し、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。

- 上で得た液体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 9.26 ml (9.26 ミリモル)、メタノール 20 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。
- 10 反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-ヒドロキシプロピオン酸の粗生成物を黄色固体として得た。
- 上で得た固体のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 0.77 ml (5.56 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.40 g (5.09 ミリモル) を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1-1／1）に通し、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンの粗生成物を白色固体として得た。
- 20

- 上で得た固体、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.69 g (3.18 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 32 mg (0.27 ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1-6／1）、目的物を得た。
- 25

淡黄色液体 収量 0.684 g 収率 7%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.03 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49 (9H, s), 1.88-2.02 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 14.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 3.02 (2H, t, J = 17.3 Hz), 4.82 (1H, ddd, J = 4.9 Hz, 7.1 Hz, 8.5 Hz),

5.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.63 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 2980, 1809, 1728, 1360, 1312, 1155, 1071, 733 cm^{-1}

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル 0.684 g (1.385ミリモル) のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に水酸化ナトリウム 58 mg (1.45ミリモル) のメタノール 2 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色粉末 収量 0.524 g 収率 81%

mp 139-141°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 1.85-2.06 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.6 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 14.6 Hz), 3.09 (2H, t, J = 17.0 Hz), 3.63 (1H, br s), 4.12 (1H, br s), 4.53 (1H, br d, J = 6.2 Hz), 4.91 (1H, br s), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (3H, s), 7.41 (1H, s); IR (KBr) 3358, 2984, 1682, 1530, 1167, 1009 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClF}_2\text{NO}_3$: C, 64.16; H, 6.89; N, 2.99. Found: C, 64.21; H, 6.90; N, 3.01.

実施例 353

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル 0.200 g (0.427ミリモル) のトリフルオロ酢酸 2 ml 溶液を室

温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。

5 上で得た固体、4-フルオロ-1-ナフトエ酸81mg (0.43ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物65mg (0.43ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩82mg (0.43ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト
10 グラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.153g 収率66%

mp 181-182°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 1.02 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.02 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.86-2.06 (1H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.09 (2H, t, $J = 17.2$ Hz), 4.68-4.82 (1H, m), 5.07 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.98-7.37 (9H, m), 7.40-7.58 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3297, 1640, 1534, 1264, 1057, 774, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{NO}_2$: C, 68.95; H, 5.41; N, 2.59. Found: C, 68.88; H, 5.33; N, 2.55.

20 実施例354

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフル
25 オロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル0.200g (0.427ミリモル)のトリフルオロ酢酸2ml溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。

上で得た固体、5-クロロ-1-ナフトエ酸 88 mg (0.43ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 65 mg (0.43ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 82 mg (0.43ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。

- 5 反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.178 g 収率 75%

- 10 mp 170-171°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.89-2.03 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.1 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.4 Hz), 3.10 (2H, t, J = 17.4 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.16-7.38 (8H, m), 7.44-7.58 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz);
- 15 IR (KBr) 3272, 1638, 1535, 1202, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₉Cl₂F₂NO₂: C, 66.91; H, 5.25; N, 2.52. Found: C, 67.01; H, 5.27; N, 2.41.

実施例 355

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ペンチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

20

1) 4-(tert-ペンチル) ベンジルアルコール

- tert-ペンチルベンゼン 10.04 g (67.72ミリモル) とヘキサメチレンテトラミン 9.49 g (67.7ミリモル) のトリフルオロ酢酸 100 ml 溶液を 90°C で一晩攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウム
- 25 でアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して 4-(tert-ペンチル) ベンズアルデヒドの粗生成物を暗褐色液体として得た。

上で得た液体のメタノール 100 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 1.28 g (33.9ミリモル) を少しずつ加えた後、室温で一晩攪拌した。反応

液を濃縮した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1-6／1）、目的物を得た。

5 黄色液体 収量10.83g 収率74%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.68 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.65 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.66 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz); IR (neat) 3281, 2965, 1462, 1015 cm⁻¹

2) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

4-(tert-ペンチル)ベンジルアルコール4.075g (22.86ミリモル)、トリエチルアミン4.78ml (34.3ミリモル)の酢酸エチル50ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン3.14g (27.4ミリモル)の酢酸エチル10ml溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(3-クロロベンゾイル)酢酸エチル5.18g (22.9ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン40ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.91g (22.9ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1,2-ジメトキシエタン20ml溶液を室温に加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝15／1）、目的物を得た。

25 黄色液体 収量6.969g 収率79%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.62 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.23 (6H, s), 1.59 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 4.10 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.11 (1H, q, J = 7.2 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21

(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.8 Hz), 7.89 (1H, t, $J = 1.8$ Hz); IR (neat) 2965, 1736, 1692, 1229 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS) - 3 - (3-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- [4-
5 (tert-ペンチル) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 4.91 g (36.0ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.73 g (72.0ミリモル) を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロ
10 ロフェニル) - 3-オキシ-2- [4-(tert-ペンチル) ベンジル] プロピオン酸エチル 6.969 g (18.01ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま20分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカ
15 ラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 6.751 g 収率 96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.63 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.923 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.23 (6H, s), 1.59 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.84-2.99 (3H, m), 3.13 (1H,
20 d, $J = 3.0$ Hz), 3.90 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.91 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (3H, s), 7.42 (1H, s); IR (neat) 3480, 2965, 1728, 1715, 1375, 1192, 1159, 1032, 789 cm^{-1}

4) (4RS, 5SR) - 5 - (3-クロロフェニル) - 4 - [4-(tert-ペン
25 チル) ベンジル] - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) - 3 - (3-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- [4-(tert-ペンチル) ベンジル] プロピオン酸エチル 6.650 g (17.10ミリモル)、水酸化ナトリウム 1.37 g (34.2ミリモル)、メタノール 20 ml、水 20 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩撹拌した。反応液

を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS) -3-(3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル] プロピオン酸の粗生成物を白色固体として得た。

- 5 上で得た固体のテトラヒドロフラン70ml溶液にトリエチルアミン2.86ml (20.5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド5.18g (18.8ミリモル)を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた酢酸エチル溶液を水で洗浄後、シリカゲルを通し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、目的物を得た。

- 10 白色結晶 収量4.312g 収率71%

mp 223-224°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.65 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.24 (6H, s), 1.60 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 14.1 Hz), 2.37 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 14.4 Hz), 4.33-4.41 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.84-6.87 (3H, m), 7.15-7.23 (3H, m), 7.27-7.33 (3H, m); IR (KBr) 3247, 2965, 1738, 1240, 1019 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₂₄ClNO₂: C, 70.48; H, 6.76; N, 3.91. Found: C, 70.35; H, 6.59; N, 3.77.

5) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) -3-[4-(tert-ペンチル)フェニル] プロパン-1-オール

- (4RS, 5SR) -5-(3-クロロフェニル) -4-[4-(tert-ペンチル)ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン4.046g (11.31ミリモル)と水酸化ナトリウム1.81g (45.2ミリモル)をエタノール40ml-水2ml中で、5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水とジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

- 25 白色結晶 収量2.833g 収率76%

mp 86-87°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.66 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 (6H, s), 1.61 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.0 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.6 Hz), 3.30 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 4.7 Hz, 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.42 (1H,

s); IR (KBr) 3400-2700, 1576, 1474, 1460, 1420, 1044, 781 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 71.99; H, 7.91; N, 4.20. Found: C, 71.96; H, 7.85; N, 4.14.

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(tert-ペンチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.904ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.90ミリモル) をアセトニトリル 10 ml -N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.90ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色非晶粉末 収量 0.381 g 収率 84%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.64 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.25 (6H, s), 1.61 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.4 Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.05 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 10.2 Hz), 7.12-7.35 (8H, m), 7.41-7.58 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3414, 3250, 2965, 1638, 1628, 1599, 1514, 1262, 1233, 766 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFNO}_2$: C, 73.87; H, 6.20; N, 2.78. Found: C, 73.53; H, 6.13; N, 2.84.

実施例 356

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) -3-[4-(tert-
 ペンチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.300 g (0.904ミリモル)、
 5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.19 g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ
 トリアゾール水和物 0.14 g (0.90ミリモル) をアセトニトリル 10 ml -
 5 N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチ
 ルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.90ミリモル) を加
 え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶
 液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去
 した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化
 10 して、目的物を得た。

白色非晶粉末 収量 0.363 g 収率 77%

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.64 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (6H, s),
 1.62 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H,
 dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.26
 15 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.36 (7H, m), 7.42-7.49
 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz),
 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 3262, 2963, 1636, 1516, 785 cm⁻¹; Anal.
 Calcd for C₃₁H₃₁Cl₂NO₂: C, 71.54; H, 6.00; N, 2.69. Found: C, 71.24; H, 6.11;
 N, 2.42.

20 実施例 357

N-[(1RS, 2SR) -1-(4-tert-ブチルベンジル) -2-(4-フルオロ
 フェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) エチル 2-[4-(tert-ブチル) ベンジル] -3-(4-フルオロフェニル)
 -3-オキソプロピオネート

25 p-tert-ブチルベンジルアルコール (5 ml, 28.2ミリモル) の酢酸エ
 チル (60 ml) 溶液にトリエチルアミン (5.9 ml, 42.3ミリモル) を加
 え氷冷下でメタンスルホニルクロライド (2.4 ml, 31.0ミリモル) を滴下
 し、そのまま 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシラート
 を得た。これはこのまま次の反応に用いた。

エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (5.68 g, 27 ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 1.13 g, 28 ミリモル) を加え、氷冷下で 30 分撹拌した後、メシラー
 5 5 のジメトキシエタン (30 ml) 溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、1 規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1、8 : 1) で精製し、エチル 2-[4-(tert-ブチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (8.97 g, 93%) を無色透明オイルとして得た。

10 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1736, 1685, 1599, 1508, 1267, 1234, 1159

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.11 (3H, t, J = 4.8 Hz) 1.27 (9H, s) 3.28 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz) 4.10 (2H, q, J = 4.8 Hz) 4.56 (1H, t, J = 4.8 Hz) 7.07-7.15 (4H, m) 7.27 (2H, d, J = 5.4 Hz) 7.95-8.00 (2H, m).

2) エチル (2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート
 15

塩化亜鉛 (6.59 g, 48.3 ミリモル) のエーテル懸濁液 (80 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (3.66 g, 96.6 ミリモル) を室温に加えそのまま 2 時間撹拌した。その後、エチル 2-[4-(tert-ブチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (8.61 g, 24.15 ミリモル)
 20 のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で 15 分間撹拌した。1 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1、5 : 1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオ
 25 ネート (8.00 g, 92%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3452, 1726, 1604, 1510, 1464, 1394, 1373, 1224, 1157, 1030

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.27 (9H, s) 2.95 (2H, s) 3.04 (1H, d, J = 3.0 Hz) 3.87-3.95 (2H, m) 4.99 (1H, s) 6.97-7.07 (4H, m) 7.21-7.28 (2H, m) 7.32-7.39 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

エチル 2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (7.43 g, 20.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン-メタノール (20 ml-20 ml) 溶液に室温で 2 規定の水酸化ナトリウムを加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を 1 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (5.51 g, 81%) を無色結晶として得た。

mp 102-104°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2500-3300, 1709, 1606, 1510, 1226, 1159, 839

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (9H, s) 2.85-3.02 (3H, m) 5.04 (1H, d, J = 4.4 Hz) 6.98-7.06 (4H, m) 7.22-7.27 (2H, m) 7.31-7.38 (2H, m).

15 4) (4RS, 5SR)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (5.07 g, 15.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にトリエチルアミン (3.2 ml, 22.9 ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (3.63 ml, 16.8 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムに通した後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(4RS, 5SR)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (3.98 g, 79%) を無色結晶として得た。

25 mp 218-219°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3284, 1736, 1610, 1514, 1363, 1230

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (9H, s) 2.10-2.86 (2H, m) 4.15-4.26 (1H, m) 4.95 (1H, s) 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz) 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.08-7.18 (2H, m) 7.26-7.40 (4H, m).

5) (1RS, 2RS) -2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR) -4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.80g, 11.6ミリモル) のエタノール溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.3ml, 58.4ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2RS) -2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (2.57g, 74%) を無色結晶として得た。

mp 139-140°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2500-3300, 1603, 1508, 1363, 1224, 1155, 1043

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.29 (9H, s) 2.06 (2H, br) 2.30 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.72 (1H, dd, J = 3.4, 14.0 Hz) 3.26 (1H, ddd, J = 3.8, 4.8, 10.6 Hz) 4.69 (1H, d, J = 4.8 Hz) 7.01-7.10 (4H, m) 7.25-7.40 (4H, m).

6) N-[(1RS, 2SR) -1-(4-tert-ブチルベンジル) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS) -2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.30g, 0.998ミリモル) のアセトニトリル (10ml) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.20g, 1.05ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.16g, 1.05ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.20g, 1.05ミリモル) を加え、室温で12時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1、3:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR) -1-(4-tert-ブチルベンジル) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.30g, 64%) を無色結晶として得た。

mp 149-150°C

元素分析値 $C_{30}H_{29}NO_2F_2$ として

計算値: C, 76.09; H, 6.17; N, 2.96

実測値: C, 76.07; H, 6.09; N, 2.92

5 IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3263, 1639, 1601, 1510, 1263, 1226, 1051, 835

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.72 (1H, dd, $J = 10.6, 14.4$ Hz) 3.03 (1H, dd, $J = 4.4, 14.2$ Hz) 4.70-4.84 (1H, m) 5.04-5.08 (1H, m) 5.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) 6.90-7.15 (6H, m) 7.31-7.57 (6H, m) 7.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) 8.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

10 実施例 358

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.41 g, 1.36 ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.20 g, 1.05 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.16 g, 1.05 ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.20 g, 1.05 ミリモル) を加え、室温で 3 日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1、2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.43 g, 67%) を無色結晶として得た。

mp 140-142°C

元素分析値 $C_{31}H_{34}NO_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 78.20; H, 7.30; N, 2.94

実測値: C, 78.16; H, 7.20; N, 2.86

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1637, 1508, 1363, 1222, 1155

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.29 (9H, s) 1.96–2.04 (2H, m) 2.13–2.23 (2H, m)
2.62–2.73 (3H, m) 2.96 (1H, dd, $J = 4.4, 14.6$ Hz) 4.17 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)
5 4.99–5.01 (1H, m) 5.63 (1H, d, $J = 7.6$ Hz) 5.90 (1H, dt, $J = 5.6, 11.4$ Hz)
6.24 (1H, d, $J = 11.8$ Hz) 6.87 (1H, d, $J = 1.0$ Hz) 7.01–7.16 (5H, m) 7.25–7.33
(3H, m) 7.38–7.45 (2H, m).

実施例 359

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-
10 (4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド
1) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル

3-アセチルベンゾフェノン (5.81 g, 40.0ミリモル) の入ったナスコ
ルに、ビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオライド (12.5
ml, 67.8ミリモル) を滴下し、エタノール (0.46 ml, 8.14ミリモ
15 ル) をゆっくり滴下し、80–85℃で終夜攪拌した。反応混合物を飽和重曹水に
流し込み、エーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:
1, 8:1, 5:1) で精製し、3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル
(5.16 g, 77%) を無色透明オイルとして得た。

20 IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 2223, 1485, 1429, 1386, 1304, 1186

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.93 (3H, t, $J = 18.3$ Hz) 7.55–7.60 (1H, m) 7.72–7.80
(3H, m).

2) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸

3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル (5.10 g, 30.5ミリモ
25 ル) の水懸濁液 (100 ml) に水酸化ナトリウム (3.05 g, 76.25ミリ
モル) を加えて、100℃で5時間攪拌した。反応終了後、6規定の塩酸で酸性と
し、酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸
(5.10 g, 90%) を無色結晶として得た。

mp 96-97°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 2500-3300, 1689, 1616, 1423, 1385, 1323, 1278, 1263, 1176

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.97 (3H, t, $J = 18.4$ Hz) 7.52-7.65 (1H, m) 7.76-7.79 (1H, m) 8.17-8.34 (2H, m).

5 3) 3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (2.24 g, 54.4ミリモル) のエーテル懸濁液 (100 ml) に 3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンゾニトリル (5.48 g, 29.4ミリモル) のエーテル (50 ml) 溶液を氷冷下で滴下し、室温で4時間攪拌した。反応終了後、水 (2.24 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (2.24 ml)、水 (6.72 ml) を順にゆっくりと氷冷下で滴下した。生じた固体をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1、1:1) で精製し、3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジルアルコール (3.82 g, 75%) を無色透明オイルとして得た。

15 IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 3292, 1439, 1389, 1305, 1180, 1143

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.91 (3H, t, $J = 17.8$ Hz) 2.08 (1H, s) 4.71 (2H, s) 7.41-7.44 (3H, m) 7.50 (1H, s).

4) エチル 2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート

20 3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジルアルコール (3.71 ml, 21.5ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (4.5 ml, 32.25ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド (1.83 ml, 23.6ミリモル) を滴下し、そのまま45分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。

25 エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4.52 g, 21.5ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.86 g, 21.5ミリモル) を加え、氷冷下で30分攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (50 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗

浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1、5：1）で精製し、
 エチル 2- [3- (1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -3- (4-フルオロフェニ
 ル) -3-オキソプロピオネート (7. 31 g, 93%) を無色透明オイルとして得
 5 た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 1736, 1685, 1508, 1446, 1385, 1304, 1234, 1159

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz) 1.86 (3H, t, $J = 18.3$ Hz) 3.35
 (2H, dd, $J = 2.7, 7.2$ Hz) 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz) 4.57 (1H, t, $J = 7.5$ Hz)
 7.08-7.15 (2H, m) 7.26-7.35 (4H, m) 7.96-8.01 (2H, m).

- 10 5) エチル (2RS, 3RS) -2- [3- (1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]
 -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (5. 35 g, 39. 2ミリモル) のエーテル懸濁液 (40 ml) に水
 素化ホウ素ナトリウム (2. 97 g, 78. 4ミリモル) を室温に加えそのまま2
 時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 2- [3- (1, 1-ジフルオロ
 15 エチル) ベンジル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-オキソプロピオネート (7.
 16 g, 19. 6ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で1. 5時
 間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水
 で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1、4：1）で精製
 20 し、エチル (2RS, 3RS) -2- [3- (1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]
 -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオネート (6. 24 g, 87%)
 を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 1728, 1604, 1510, 1446, 1385, 1304

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz) 1.87 (3H, t, $J = 17.6$ Hz) 2.90-3.05
 25 (4H, m) 3.87 (1H, q, $J = 7.8$ Hz) 4.99-5.02 (1H, m) 6.98-7.40 (8H, m).

- 6) (2RS, 3RS) -2- [3- (1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -3-
 (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸

エチル (2RS, 3RS) -2- [3- (1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -
 3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオネート (5. 97 g, 17.

6ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (30 ml-20 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (18 ml, 36ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。

- 5 ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (4.48 g, 82%) を無色結晶として得た。

mp 132-133°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2800-3300, 1709, 1606, 1512, 1385, 1304, 1226, 1178

- 10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.85 (3H, t, J = 18.2 Hz) 3.01 (3H, m) 5.06 (1H, s) 6.99-7.39 (8H, m).

7) (4RS, 5SR)-4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- 15 (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (4.22 g, 13.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (130 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.85 ml, 20.4ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (3.23 ml, 14.96ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、
20 減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.99 g, 95%) を無色結晶として得た。

mp 143-144°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3231, 1763, 1608, 1512, 1386, 1300, 1230

- 25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.88 (3H, t, J = 18.4 Hz) 2.29-2.38 (2H, m) 4.22-4.33 (1H, m) 5.17 (1H, s) 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.06-7.18 (4H, m) 7.29-7.39 (4H, m).

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR) -4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -5-(4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.83 g, 12.5 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.8 ml, 39.0 ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR) -2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) フェニル] -1-(4-フルオロフェニル) -1-プロパノール (3.08 g, 88%) を無色結晶として得た。

10 mp 101-102°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3363, 1604, 1508, 1448, 1385, 1302, 1224, 1176

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.89 (3H, t, J = 18.4 Hz) 2.39 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.82 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.25-3.34 (1H, m) 4.69 (1H, d, J = 5.0 Hz) 7.03-7.11 (2H, m) 7.11-7.21 (1H, m) 7.26-7.41 (5H, m).

15 9) N-[(1RS, 2SR) -1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) フェニル] -1-(4-フルオロフェニル) -1-プロパノール (0.40 g, 1.42 ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.283 g, 1.49 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.22 g, 1.49 ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.27 g, 1.49 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1、2 : 1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR) -1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.52 g, 81%) を無色結晶として得た。

mp 182-183°C

元素分析値 $C_{28}H_{23}NO_2F_4$ として

計算値: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

実測値: C, 69.86; H, 4.75; N, 2.74

5 IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3277, 1641, 1626, 1601, 1512, 1425, 1307, 1230

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.84 (3H, t, $J = 18.0$ Hz) 2.84 (1H, dd, $J = 10.2, 14.1$ Hz) 3.07 (1H, dd, $J = 4.2, 14.7$ Hz) 3.55 (1H, s) 4.72-4.81 (1H, m) 5.08 (1H, s) 5.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz) 6.98 (1H, dd, $J = 8.1, 9.9$ Hz) 7.05-7.15 (3H, m) 7.27-7.48 (7H, m) 7.50-7.55 (1H, m) 7.75 (1H, d, $J = 8.7$ Hz) 8.07 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

実施例 360

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

15 (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.42ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.28 g, 1.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.22 g, 1.49ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.27 g, 1.49ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1、2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.50 g, 78%) を無色結晶として得た。

25 mp 170-171°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1639, 1510, 1448, 1385, 1305, 1222, 1174, 1086

元素分析値 $C_{29}H_{28}NO_2F_3$ として

計算値: C, 72.64; H, 5.89; N, 2.92

実測値: C, 72.61; H, 5.91; N, 2.65

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 1.87 (3H, t, $J = 18.3$ Hz) 1.96-2.04 (2H, m) 2.15-2.21
 5 (2H, m) 2.63-2.67 (2H, m) 2.78 (1H, dd, $J = 10.8, 14.4$ Hz) 3.01 (1H, dd,
 $J = 4.5, 14.7$ Hz) 3.70 (1H, d, $J = 3.3$ Hz) 4.65-4.72 (1H, m) 5.03 (1H, t,
 $J = 3.9$ Hz) 5.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz) 5.90 (1H, dt, $J = 5.1, 12.0$ Hz) 6.16
 (1H, d, $J = 11.7$ Hz) 6.93 (1H, dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz) 7.04-7.15 (4H, m) 7.25-7.31
 (2H, m) 7.34-7.38 (2H, m) 7.41-7.46 (2H, m).

10 実施例 361

tert-ブチル (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-1, 3-
 チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベン
 ジル] エチルカーバメート

15 1) エチル 3-オキソ-3- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) プロピオ ネート

2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 (1 g, 4.87 ミリモル) の
 テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.
 87 g, 5.37 ミリモル) を加え、室温で 3 時間攪拌し、イミダゾライド溶液を
 調整した。別に用意したナスコルにエチルヒドロゲンマロネート (0.78 g,
 20 5.84 ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にマグネシウムエトキ
 シド (0.34 g, 2.92 ミリモル) を加え、室温で一時間攪拌した後、溶媒を
 減圧濃縮して、淡黄色の非結晶性粉末を得た。ここに、先に調整したイミダゾライ
 ド溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、1 M 硫酸水素カリウ
 ム、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、
 25 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチ
 ル = 4 : 1) で精製し、エチル 3-オキソ-3- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-
 4-イル) プロピオネート (1.29 g, 96%) を無色結晶として得た。

mp 66-68°C

IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3117, 1739, 1693, 1628, 1483, 1304, 1219, 1153, 1028

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.24, 1.34 (3H, each t, $J = 7.0, 7.2$ Hz respectively) 4.15 (1.2H, s) 4.21, 4.28 (2H, each q, $J = 6.8, 7.2$ Hz respectively) 6.21 (0.4H, s) 7.41-7.49 (3H, m) 7.83 (0.4H, s) 7.93-7.99 (2H, m) 8.19 (0.6H, s) 12.16 (0.4H, s)

- 5 2) エチル 3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオネート

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルアルコール (5.53 ml, 24.7 ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (5.2 ml, 37.05 ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド (2.1 ml, 27.17 ミリモル) を滴下し、そのまま 30 分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。

エチル 3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) プロピオネート (6.80 g, 24.7 ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.99 g, 24.7 ミリモル) を加え、氷冷下
15 で 30 分攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (50 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1 規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1、5 : 1) で精製し、エチル 3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-
20 イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオネート (8.65 g, 73%) を淡黄色オイルとして得た。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1736, 1691, 1612, 1587, 1487, 1467, 1444, 1197, 1122

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz) 3.37 (2H, m) 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz) 4.84 (1H, dd, $J = 7.0, 7.8$ Hz) 5.87 (1H, dt, $J = 2.8, 53.0$ Hz)
25 7.02-7.06 (1H, m) 7.18-7.32 (3H, m) 7.44-7.51 (3H, m) 7.94-7.98 (2H, m) 8.19 (1H, s).

- 3) エチル 3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオネート

塩化亜鉛 (3.41 g, 25 ミリモル) のエーテル懸濁液 (50 ml) に水素化

- ホウ素ナトリウム (1.89 g, 50ミリモル) を室温に加えそのまま2時間撈拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル3-オキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオネート (6.01 g, 12.5ミリモル) のエーテル (40ml) 溶液を氷冷下に加え、そのまま1時間撈拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1, 4:1) で精製し、エチル3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオネート (4.61 g, 76%) を無色透明オイルとして得た。
- IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 1726, 1612, 1587, 1460, 1302, 1277, 1197, 1120
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.96-1.07 (3H, m) 2.93-3.15 (2H, m) 3.36-3.49 (1H, m) 3.54 (0.74H, d, J = 5.2 Hz) 3.69 (0.26H, d, J = 9.4 Hz) 3.99, 4.01 (2H, each q, J = 6.8, 7.0 Hz) 4.94 (0.26H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz) 5.18-5.23 (0.74H, m) 5.85, 5.89 (1H, each dt, J = 3.0, 53.0 Hz) 6.99-7.32 (5H, m) 7.39-7.47 (3H, m) 7.89-7.95 (2H, m).

(シンとアンチの比は 4.94ppmと 5.18-5.23ppm のピークの積分比より 2.8:1 と決定した。)

- 4) 3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸
- エチル3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオネート (6.28 g, 13.0ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (20ml-20ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (17ml, 34ミリモル) を加え、室温で終夜撈拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水で希釈した。水層をエーテルで洗浄した後、1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸 (5.51 g, 93%) を淡黄色オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 250–3300, 1707, 1612, 1587, 1458, 1278, 1197, 1120

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.85–3.14 (2H, m) 3.39–3.52 (1H, m) 4.93 (0.33H, d, $J = 5.8$ Hz) 5.24 (0.66H, d, $J = 4.4$ Hz) 5.81, 5.85 (1H, dt, $J = 3.0, 53.0$ Hz, $J = 3.0, 56.0$ Hz respectively) 6.98–7.31 (5H, m) 7.39–7.45 (3H, m)
5 7.82–7.89 (2H, m).

(シンとアンチの比は 4.93ppm と 5.24ppm のピークの積分比より 2:1 と決定した。)

5) 5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
10 3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5.23 g, 11.48 ミリモル) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.40 ml, 17.22 ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (2.73 ml, 12.63 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで
15 希釈した。水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1, 1:1) で精製し、5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.57 g, 88%) を淡黄色オイルとして得
20 た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3260, 1761, 1612, 1587, 1462, 1302, 1277, 1197, 1120

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (0.66H, dd, $J = 11.0, 13.8$ Hz) 2.71 (0.66H, dd, $J = 4.0, 14.0$ Hz) 3.01 (0.33H, dd, $J = 8.8, 13.8$ Hz) 3.26 (0.33H, dd, $J = 5.0, 13.4$ Hz) 4.27–4.51 (1H, m) 5.20 (0.66H, m) 5.42 (0.33H, d, $J = 5.5$ Hz)
25 5.30–5.50 (0.33H, br) 5.61–5.65 (0.25H, m) 5.87–5.91 (0.5H, m) 6.00 (0.66H, d, $J = 8.2$ Hz) 6.13–6.16 (0.25H, m) 6.95–7.19 (3H, m) 7.19–7.47 (5H, m) 7.90–7.95 (2H, m).

6) tert-ブチル (4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベン

ジル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

5- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-
テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4. 43
g, 9. 79ミリモル) のアセトニトリル (50ml) 溶液にジ-tert-ブチル
5-ジカーボネート (2. 58 g, 11. 8ミリモル) と4- (ジメチルアミノ) ピリ
ジン (0. 12 g, 0. 98ミリモル) を順に加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を
減圧留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル:
トルエン=4: 1: 1) で精製し、tert-ブチル (4RS, 5RS) -2-オキ
ソ-5- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-
10 テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレー
ト (3. 40 g, 63%) を淡黄色オイルとして得た。

シン (4RS, 5RS) 体 (more polar)

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1824, 1724, 1612, 1587, 1489, 1464, 1356, 1116

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (9H, s) 2.78 (1H, dd, J = 8.2, 14.0 Hz) 2.94 (1H,
15 dd, J = 4.6, 13.8 Hz) 4.98-5.08 (1H, m) 5.79-5.83 (1H, m) 5.82 (1H, dt, J
= 3.0, 53.0 Hz) 6.69 (2H, d, J = 7.4 Hz) 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.99-7.07
(1H, m) 7.15-7.29 (1H, m) 7.34-7.43 (3H, m) 7.68-7.73 (2H, m).

アンチ (4RS, 5SR) 体 (less polar)

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1871, 1724, 1612, 1587, 1489, 1464, 1356, 1116

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.59 (9H, s) 3.06 (1H, dd, J = 8.8, 13.6 Hz) 3.44
(1H, dd, J = 4.2, 14.0 Hz) 4.73-4.81 (1H, m) 5.28 (1H, dd, J = 1.2, 3.0 Hz)
5.90 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz) 7.18-7.25 (4H, m) 7.34-7.45 (4H, m) 7.82-7.87
(2H, m).

7) tert-ブチル (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-1,
25 3-チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)
ベンジル] エチルカーバメート

tert-ブチル (4RS, 5RS) -2-オキソ-5- (2-フェニル-1, 3-チア
ゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]
-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (3. 17 g, 5. 74ミリモル)

のメタノール (60 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム (6.9 ml, 6.9 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチルカーバメート (1.72 g, 57%) を無色結晶として得た。

mp 127-128°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 3341, 1691, 1612, 1587, 1508, 1558, 1367, 1278, 1195, 1167,

10 1122

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) : 1.39 (9H, s) 2.80 (1H, dd, J = 6.0, 14.1 Hz) 2.92 (1H, dd, J = 8.7, 14.1 Hz) 3.96 (1H, d, J = 6.0 Hz) 4.29-4.34 (1H, m) 4.97 (1H, s) 5.22 (1H, d, J = 5.8 Hz) 5.88 (1H, dt, J = 2.7, 53.7 Hz) 7.07 (2H, s) 7.12 (1H, d, J = 7.2 Hz) 7.24-7.30 (2H, m) 7.44-7.46 (3H, m) 7.95-7.98 (2H, m).

15 (2H, m).

実施例 362

4-フルオロ-N- { (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル } -1-ナフトアミド

20 1) (1RS, 2RS) -2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] -1-プロパノール

tert-ブチル (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチルカーバメート (1.67 g, 3.17 ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で一時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣に水を加え、飽和重曹水で塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2RS) -2-アミノ-1-(2-フェニル

-1, 3-チアゾール-4-イル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] -1-プロパノール (1. 17 g, 87%) を無色結晶として得た。

mp 128-130°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3300, 1676, 1462, 1199, 1126

5 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.76 (1H, dd, J = 7.8, 14.1 Hz) 3.00 (1H, dd, J = 6.3, 14.1 Hz) 3.77-3.83 (1H, m) 4.93 (1H, dd, J = 0.9, 4.2 Hz) 6.27 (1H, dt, J = 3.0, 52.5 Hz) 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.16-7.20 (2H, m) 7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.46-7.49 (4H, m) 7.93-7.97 (2H, m).

2) 4-フルオロ-N- { (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-
10 1, 3-チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -1-ナフトアミド

(1RS, 2RS) -2-アミノ-1- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] -1-プロパノール (311 mg, 0.73ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml)
15 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (133 mg, 0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (112 mg, 0.73ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (140 mg, 0.73ミリモル) を加え、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
20 ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1、1:2)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4-フルオロ-N- { (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -1-ナフトアミド (217 mg, 52%) を無色結晶として得た。

25 mp 148-150°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3258, 1641, 1514, 1462, 1197, 1124

元素分析値C₃₁H₂₃N₂O₃SF₅ として

計算値: C, 62.20; H, 3.87; N, 4.68

実測値: C, 62.06; H, 3.78; N, 4.63

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 2.95 (1H, dd, $J = 6.0, 13.6$ Hz) 3.13 (1H, dd, $J = 5.6, 14.0$ Hz) 3.95 (1H, d, $J = 6.0$ Hz) 4.89–5.02 (1H, m) 5.08–5.12 (1H, m) 5.87 (1H, dt, $J = 2.8, 53.0$ Hz) 6.99–7.08 (4H, m) 7.21–7.59 (8H, m) 7.81–7.86 (2H, m) 8.09–8.15 (2H, m).

5 実施例 363

N- { (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル } -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1RS, 2RS) -2-アミノ-1- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)
 10 -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] -1-プロパノール (310mg, 0.73ミリモル) のアセトニトリル (10ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (132mg, 0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (112mg, 0.73ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カル
 15 ボジイミド塩酸塩 (140mg, 0.73ミリモル) を加え、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1、2 : 1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- { (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル } -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (247mg, 59%) を無色結晶として得た。

mp 137–138°C

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}_5$ として

25 計算値: C, 64.42; H, 4.73; N, 4.70

実測値: C, 64.34; H, 4.64; N, 4.55

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3265, 1641, 1512, 1304, 1195, 1122

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.96–2.05 (2H, m) 2.12–2.22 (2H, m) 2.64–2.70 (2H, m) 3.00 (1H, dd, $J = 6.2, 14.2$ Hz) 3.14 (1H, dd, $J = 8.6, 13.8$ Hz) 4.34 (1H,

d, $J = 5.8$ Hz) 4.75-4.89 (1H, m) 5.08 (1H, dd, $J = 2.6, 5.4$ Hz) 5.88 (1H, dt, $J = 3.0, 53.0$ Hz) 5.94 (1H, dt, $J = 5.6, 11.6$ Hz) 6.36 (1H, d, $J = 11.8$ Hz) 6.50 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) 7.04-7.34 (8H, m) 7.42-7.47 (3H, m) 7.89-7.93 (2H, m).

5 実施例 364

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.22g, 0.70ミリモル)

- 10 のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に5-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (122mg, 0.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (108mg, 0.70ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (134mg, 0.70ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水
- 15 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド (153mg, 50%) を無色結晶として得た。

20 mp 148-149°C

元素分析値 $C_{30}H_{29}NO_2F_2$ として

計算値: C, 76.09; H, 6.17; N, 2.96

実測値: C, 76.02; H, 6.16; N, 2.78

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3267, 1637, 1508, 1412, 1244, 1224

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.73 (1H, dd, $J = 10.8, 14.4$ Hz) 3.03 (1H, dd, $J = 4.5, 14.4$ Hz) 3.82 (1H, d, $J = 2.6$ Hz) 4.77-4.84 (1H, m) 5.06-5.08 (1H, m) 5.84 (1H, d, $J = 5.6$ Hz) 7.04-7.17 (6H, m) 7.26-7.57 (6H, m) 7.59 (1H, d, $J = 5.6$ Hz) 8.14 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

実施例 365

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

- (1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.34g, 1.1ミリモル) の
 5 N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に 5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (208mg, 1.0ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (170mg, 1.1ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (210mg, 1.1ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、
 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (265mg, 57%) を無色結晶として得た。

- 15 元素分析値 $C_{30}H_{29}NO_2ClF_2$ として

計算値: C, 73.53; H, 5.97; N, 2.86

実測値: C, 73.68; H, 5.93; N, 2.75

IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3261, 1637, 1508, 1222, 1157

- 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.72 (1H, dd, $J = 10.6, 14.2$ Hz) 3.03
 20 (1H, dd, $J = 4.4, 14.4$ Hz) 3.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) 4.72-4.86 (1H, m) 5.03-5.07 (1H, m) 5.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 7.01-7.13 (5H, m) 7.15-7.47 (6H, m) 7.56 (1H, dd, $J = 1.0, 7.6$ Hz) 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz) 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 366

- N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-
 25 クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) メチル 3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエート

メチル 3-ヒドロキシベンゾエート (7.68g, 50.5ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (100ml) 溶液に炭酸カリウム (13.96g, 101ミリモル)、ヨウ化ネオペンチル (10g, 50.5ミリモル) を加え、100℃

で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1、10：1）で精製し、メチル3-（ネオペンチルオキシ）ベンゾエート（4.69 g, 42%）を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 1724, 1601, 1587, 1489, 1477, 1444, 1400, 1365, 1292, 1278, 1224

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.04 (9H, s) 3.63 (2H, s) 3.91 (3H, s) 7.10 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.6, 8.2$ Hz) 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz) 7.54-7.56 (1H, m) 7.60 (1H, dt, $J = 1.4, 7.8$ Hz).

2) 3-（ネオペンチルオキシ）ベンジルアルコール

メチル3-（ネオペンチルオキシ）ベンゾエート（4.51 g, 20.3ミリモル）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム（1.93 g, 50.75ミリモル）を少量ずつ加えて室温で2時間撹拌した。

水（2 ml）、15%水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）、水（6 ml）を順に氷冷下でゆっくりと加え、生じた固体をセライトでろ過した。酢酸エチルでよく洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、3-（ネオペンチルオキシ）ベンジルアルコール（3.81 g, 97%）を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 3231, 1601, 1585, 1489, 1477, 1448, 1400, 1363, 1259, 1155

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.03 (9H, s) 1.81 (1H, br) 3.59 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.80-6.93 (3H, m) 7.25 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

3) 6-エチル2-〔3-（ネオペンチルオキシ）ベンジル〕-3-（3-クロロフェニル）-3-オキソプロピオネート

3-（ネオペンチルオキシ）ベンジルアルコール（3.76 g, 19.4ミリモル）の酢酸エチル（40 ml）溶液にトリエチルアミン（4.06 ml, 29.1ミリモル）を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド（1.65 ml, 21.34ミリモル）を滴下し、そのまま45分間撹拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。

エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4.40 g, 19.4 ミリモル) のジメトキシエタン (40 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.78 g, 19.4 ミリモル) を加え、氷冷下で 30 分攪拌した後、メシレート
5 のジメトキシエタン (30 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1 規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 15 : 1、7 : 1) で精製し、エチル 2-[3-(ネオペンチルオキシ) ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (7.11 g, 91%) を淡黄色オイルとして得た。

10 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 1736, 1691, 1585, 1475, 1448, 1365, 1255, 1226, 1159
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz) 3.28 (2H, d, J = 7.4 Hz) 3.52 (2H, s) 4.12 (2H, q, J = 6.8 Hz) 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz) 6.69-6.78 (3H, m) 7.11-7.18 (1H, m) 7.33-7.41 (1H, m) 7.49-7.55 (1H, m) 7.82 (1H, dt, J = 1.0, 7.6 Hz) 7.90-7.92 (1H, m).

15 4) エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ) ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (4.75 g, 34.8 ミリモル) のエーテル懸濁液 (60 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.64 g, 69.6 ミリモル) を室温で加えそのまま 2 時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 2-[3-(ネオペンチルオキシ) ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (2.64 g, 69.6 ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。
20 1 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1、3 : 1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ) ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (5.82 g, 81%) を無色透明オイルとして得た。
25

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 3472, 1726, 1599, 1583, 1477, 1448, 1400, 1257, 1159

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.01 (9H, s) 2.84-2.99 (3H,

m) 3.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz) 3.93 (2H, q, $J = 7.4$ Hz) 5.01 (1H, t, $J = 3.0$ Hz) 6.61-6.72 (3H, m) 7.08-7.15 (1H, m) 7.25-7.28 (3H, m) 7.41 (1H, s).

5) (4RS, 5SR) -4- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- 5 エチル (2RS, 3RS) -2- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオネート (5.71 g, 14.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (15 ml - 15 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (15 ml, 30 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。

- 15 上で得たオイルのテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.95 ml, 21.15 ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (3.35 ml, 15.51 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR) -4- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.15 g, 79%) を無色結晶として得た。

mp 141-142°C

- 20 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3248, 1763, 1601, 1583, 1477, 1400, 1363

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.15 (1H, dd, $J = 10.8, 13.2$ Hz) 2.29 (1H, dd, $J = 4.2, 14.1$ Hz) 3.54 (2H, s) 4.21-4.28 (1H, m) 4.99 (1H, s) 5.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz) 6.57-6.62 (2H, m) 6.76 (1H, dd, $J = 2.1, 7.8$ Hz) 7.16-7.21 (1H, m) 7.26-7.28 (1H, m) 7.34-7.39 (3H, m).

- 25 6) (1RS, 2SR) -2-アミノ-3- [3- (ネオペンチルオキシ) フェニル] -1- (3-クロロフェニル) -1-プロパノール

(4RS, 5SR) -4- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.0 g, 10.7 ミリモル) のエタノール (80 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.7 ml, 53.

5 ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(2.95 g, 79%)を無色結晶として得た。
mp 115-116°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3300, 1599, 1583, 1477, 1448, 1400, 1363, 1255, 1159, 1053
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.29 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.72 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.30 (1H, dt, J = 3.8, 14.4 Hz) 3.55 (2H, s) 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz) 6.67-6.77 (3H, m) 7.14-7.30 (4H, m) 7.41 (1H, s).

7) N-[(1 RS, 2 SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド
(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(0.30 g, 0.86ミリモル)の
15 N, N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(0.17 g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.138 g, 0.90ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.173 g, 0.90ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水
20 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[(1 RS, 2 SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド(0.354 g, 79%)を無色結晶として得た。

mp 165-166°C
25 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3263, 1639, 1599, 1583, 1518, 1477, 1448, 1400, 1259
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.01 (1H, dd, J = 4.0, 14.4 Hz) 3.52 (2H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz) 4.17 (1H, br) 4.70-4.81 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.87 (1H, d, J = 7.2 Hz) 6.74-6.83 (3H, m) 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.18-7.36 (5H, m) 7.41-7.57 (3H, m) 7.80 (1H,

d, $J = 7.6$ Hz) 8.07 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 367

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

- 5 (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30 g, 0.86ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に 5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (0.186 g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.138 g, 0.90ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.173 g, 0.90ミリモル)
- 10 を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (0.350 g, 76%) を無色結晶として得た。
- 15

mp 142-143°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3252, 1637, 1518, 1477, 1448, 1398, 1363, 1255, 1159, 1059, 1022

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.71 (1H, dd, $J = 11.0, 14.4$ Hz) 2.98
- 20 (1H, dd, $J = 4.2, 14.4$ Hz) 3.51 (2H, dd, $J = 8.8, 11.6$ Hz) 4.05 (1H, br) 4.70-4.79 (1H, m) 5.04 (1H, d, $J = 3.4$ Hz) 5.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz) 6.72-6.81 (3H, m) 7.16-7.62 (10H, m) 8.28 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 368

- N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- 25

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.40 g, 0.86ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]

シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.17 g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.138 g, 0.90ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.173 g, 0.90ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1、0:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.174 g, 39%) を無色結晶として得た。

mp 128-129°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3265, 1633, 1599, 1585, 1514, 1477, 1450, 1363, 1255, 1159

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 1.99-2.01 (1H, m) 2.14-2.20 (1H, m) 2.63-2.73 (3H, m) 2.94 (1H, dd, J = 3.8, 13.6 Hz) 3.54 (2H, s) 4.33 (1H, d, J = 4.4 Hz) 4.65 (1H, m) 5.03 (1H, br) 5.71 (1H, d, J = 6.6 Hz) 5.90-6.01 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.6 Hz) 6.71-6.78 (3H, m) 7.02-7.30 (7H, m).

実施例 369

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート

3-tert-ブチルフェノール1 (15 g, 100ミリモル) のジクロロメタン (300ml) 溶液にN-エチルジイソプロピルアミン (17.5ml, 100ミリモル)、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (44.7 g, 125ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=30:1) で精製し、3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート (7.17 g, 25%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1612, 1577, 1489, 1423, 1246, 1215, 1145, 925

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.33 (9H, s) 7.06–7.10 (1H, m) 7.24–7.25 (1H, m) 7.33–7.42 (2H, m).

2) 3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル

3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート (6.17 g, 21.9ミリモル) のアセトニトリル (80 ml) 溶液にシアン化ナトリウム (2.15 g, 43.8ミリモル)、ヨウ化銅 (0.42 g, 2.19ミリモル) を加え、窒素気流下でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.27 g, 1.10ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈後、不溶物をセライトでろ過し、ろ液を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=1:0、20:1)、で精製し、3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル (4.13 g) を無色透明オイルとして得た。このものは不純物を含んでいるが、そのまま次の反応に用いた。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2229, 1599, 1579, 1485, 1417, 1365, 1273, 1113

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.32 (9H, s) 7.33–7.35 (2H, m) 7.39–7.50 (1H, m) 7.60–7.66 (1H, m).

3) 3-tert-ブチル安息香酸

3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル (4.13 g, 21.9ミリモル) の水 (80 ml) 懸濁液に水酸化ナトリウム (2.19 g, 54.8ミリモル) を加えて終夜加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、エーテルで水層を洗浄した。次いで、この水層を6規定の塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-tert-ブチル安息香酸 (3.23 g, 83% in 2 steps) を無色結晶として得た。

mp 96–97°C

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2500–3300, 1693, 1604, 1585, 1440, 1412, 1286, 1259

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.36 (9H, s) 7.41 (1H, t, $J = 7.5$ Hz) 7.65 (1H, ddd, $J = 1.5, 2.1, 7.8$ Hz) 7.94 (1H, dt, $J = 1.5, 7.8$ Hz) 8.16 (1H, t, $J = 1.8$ Hz).

4) 3-tert-ブチルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (1.38 g, 36.2ミリモル) のエーテル懸濁液 (40 ml) に 3-tert-ブチル安息香酸 (3.13 g, 17.6ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を氷冷下で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応終了後、水 (1.38 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (1.38 ml)、水 (4.2 ml) を順にゆっくりと氷冷下で滴下した。生じた固体をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=8:1、4:1) で精製し、3-tert-ブチルベンジルアルコール (2.59 g, 90%) を無色透明オイルとして得た。

10 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3277, 1606, 1489, 1363, 1275, 1203, 1016

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (9H, s) 1.85 (1H, s) 4.66 (2H, s) 7.14-7.19 (1H, m) 7.29-7.38 (3H, m).

5) エチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート

15 3-tert-ブチルベンジルアルコール (2.50 g, 15.2ミリモル) の酢酸エチル (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (3.18 ml, 22.8ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホニルクロライド (1.29 ml, 16.72ミリモル) を滴下し、そのまま1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。

20 エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (3.45 g, 15.2ミリモル) のジメトキシエタン (30 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.61 g, 15.2ミリモル) を加え、氷冷下で30分攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (25 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1、8:1) で精製し、エチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (5.01 g, 88%) を淡黄色オイルとして得た。

25 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1739, 1691, 1572, 1475, 1423, 1365, 1228

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz) 1.25 (9H, s) 3.32 (2H, dd, $J = 2.2, 7.8$ Hz) 4.12 (2H, dq, $J = 1.8, 7.4$ Hz) 4.55 (1H, t, $J = 7.4$ Hz) 6.98–7.03 (1H, m) 7.18–7.21 (3H, m) 7.29–7.39 (1H, m) 7.48–7.53 (1H, m) 7.77 (1H, dt, $J = 1.6, 7.8$ Hz) 7.85–7.87 (1H, m).

- 5 6) エチル (2RS, 3RS) -2- [3- (tert-ブチル) ベンジル] -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (3.60 g, 26.4ミリモル) のエーテル懸濁液 (50ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.0 g, 52.8ミリモル) を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 2- [3- (tert-ブチル) ベンジル] -3- (3-クロロフェニル) -3-オキシプロピオネート (4.91 g, 13.2ミリモル) のエーテル (40ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1、3:1) で精製し、エチル (2RS, 3RS) -2- [3- (tert-ブチル) ベンジル] -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオネート (4.16 g, 82%) を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3456, 1728, 1599, 1477, 1373, 1346, 1180, 1032

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz) 1.27 (9H, s) 2.88–3.02 (3H, m) 3.14 (1H, d, $J = 3.0$ Hz) 3.88 (2H, q, $J = 7.4$ Hz) 4.99–5.01 (1H, m) 6.86–6.91 (1H, m) 7.07 (1H, s) 7.15–7.18 (2H, m) 7.25–7.27 (3H, m) 7.41 (1H, s).

- 7) (4RS, 5SR) -4- [3- (tert-ブチル) ベンジル] -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

エチル (2RS, 3RS) -2- [3- (tert-ブチル) ベンジル] -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオネート (4.05 g, 10.8ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (10ml–10ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (11ml, 22ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイル

を得た。

- 上で得たオイルのテトラヒドロフラン(100ml)溶液にトリエチルアミン(2.26ml, 16.2ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド(2.56ml, 11.88ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、
 5 水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(2.47g, 60%)を無色結晶として得た。

mp 136-137°C

- 10 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3263, 1763, 1601, 1477, 1433, 1363, 1234

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (9H, s) 2.20 (1H, dd, J = 11.1, 13.8 Hz) 2.32 (1H, dd, J = 3.9, 13.8 Hz) 4.23-4.30 (1H, m) 4.99 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.85 (1H, d, J = 7.2 Hz) 7.01 (1H, s) 7.19-7.31 (3H, m) 7.34-7.40 (3H, m).

- 15 8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール

- (4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(2.36g, 6.86ミリモル)のエタノール(60ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.3ml, 34.3ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(1.21g, 55%)
 25 を無色結晶として得た。

mp 102-103°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3063, 1597, 1576, 1476, 1429, 1363, 1199

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (9H, s) 2.32 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.75 (1H, dd, J = 3.2, 13.8 Hz) 3.31 (1H, dt, J = 4.0, 9.6 Hz) 4.68 (1H, d, J

= 4.8 Hz) 6.94-6.96 (1H, m) 7.13 (1H, s) 7.21-7.31 (5H, m) 7.42 (1H, s)

9) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-
 5 (3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30g, 0.944ミリモル) の
 N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に 4-フルオロナフタレン-1-カルボ
 ン酸 (0.189g, 0.99ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1
 水和物 (0.152g, 0.99ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-
 ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.190g, 0.99ミリモ
 10 ル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食
 塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1、0:1)、そ
 の後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-
 [3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ
 15 エチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.245g, 53%) を無色結晶とし
 て得た。

mp 76-78°C

IR ν max^{KBr}(cm⁻¹): 3312, 1639, 1599, 1516, 1425, 1261, 1236, 1201, 1051

¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.01
 20 (1H, dd, J = 4.0, 14.4 Hz) 3.52 (2H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz) 4.17 (1H, br)
 4.70-4.81 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.87 (1H, d, J = 7.2 Hz) 6.74-6.83 (3H, m)
 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.18-7.36 (5H, m) 7.41-7.57 (3H, m) 7.80 (1H,
 d, J = 7.6 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 370

25 N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロ
 ロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロ
 ヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-
 (3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30g, 0.944ミリモル) の

N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.187 g, 0.99ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.152 g, 0.99ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.190 g, 0.99ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1, 0:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル) ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.230 g, 50%) を無色結晶として得た。

mp 104-105°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3300, 1635, 1514, 1425, 1363, 1298, 1273, 1197, 1103, 1076

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (9H, s) 1.95-2.01 (2H, m) 2.14-2.20 (2H, m) 2.63-2.75 (3H, m) 2.97 (1H, dd, J = 4.0, 14.2 Hz) 4.36 (1H, s) 4.67-4.69 (1H, m) 5.02 (1H, s) 5.69 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.87-5.98 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 12.0 Hz) 6.86-7.30 (10H, m) 7.47 (1H, s).

実施例 371

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル) ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル) フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.313 g, 0.985ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に 5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (0.214 g, 1.04ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.160 g, 1.04ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.20 g, 1.04ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-

ブチル) ベンジル] -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド (0.307 g, 62%) を無色結晶として得た。

mp 91-93°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 3267, 1631, 1572, 1518, 1203, 1037

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.25 (9H, s) 2.74 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.05 (1H, dd, J = 4.0, 14.2 Hz) 4.02 (1H, d, J = 4.4 Hz) 4.77-4.86 (1H, m) 5.05-5.09 (1H, m) 5.87 (1H, d, J = 7.8 Hz) 7.01 (1H, d, J = 7.4 Hz) 7.12-7.66 (12H, m) 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz).

実施例 372

- 10 tert-ブチル (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] エチルカーバメート

1) 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1- (4-メチルフェニル) プロパン-1-オール

- 15 窒素置換した3径フラスコにマグネシウム (12.2 g, 502ミリモル)、エーテル (100 ml) を加え、4-プロモトルエン (56.1 ml, 456ミリモル) のエーテル (200 ml) 溶液を滴下し、1.5時間加熱還流した。反応容器をドライアイス-アセトン浴で冷却し、ペンタフルオロプロピオン酸 (25 g, 152ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液を滴下し、ゆっくりと室温に戻した
- 20 のち、3時間加熱還流し、終夜、室温で撹拌した。反応混合物を氷冷し、3規定塩酸でクエンチした。酢酸エチルで希釈し、有機層を分離、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:0、30:1) を行い、無色透明オイルを得た。これをメタノールに溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加えた。室温に戻し、1時間撹拌した。反応終了後、6規定塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1、5:1) で精製し、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1- (4-メチルフェニル) プロパン-1-オール (20.28 g, 56%)
- 25

を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 3400, 1616, 1518, 1363, 1331, 1213, 1184, 1132

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.37 (3H, s) 2.50 (1H, d, $J = 4.8$ Hz) 4.98-5.13 (1H, m) 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz) 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 5 2) O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル) プロピル] カルボノチオネート

2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル) プロパン-1-オール (15.93 g, 66.3ミリモル) の酢酸エチル (200 ml) 溶液にトリエチルアミン (13.9 ml, 99.45ミリモル) を加え、氷冷下でクロロフェニルチオノホルメート (10.1 ml, 72.8ミリモル) を加え、氷冷下で2時間攪拌した。析出した固体をろ過して除去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=30:1) で精製し、O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル) プロピル] カルボノチオネート (22.82 g, 91%)

- 15 を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 1616, 1591, 1518, 1491, 1290, 1192, 1143

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.39 (3H, s) 6.67 (1H, dd, $J = 7.5, 16.5$ Hz) 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz) 7.24-7.31 (3H, m) 7.37-7.42 (4H, m).

- 3) 4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) トルエン

- 20 O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル) プロピル] カルボノチオネート (16.55 g, 44.0ミリモル) のベンゼン (100 ml) 溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (1.45 g, 8.8ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ (17.8 ml, 66.0ミリモル) を加え、80℃で5時間攪拌した。反応終了後、ベンゼンを減圧留去し、シリカゲルカラム
- 25 クロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) トルエン (11.13 g,) を無色透明オイルとして得た。これは若干のスズ化合物と思われる不純物が含まれるが、このまま次の反応に用いた。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 1518, 1464, 1377, 1315, 1203, 1118, 1080, 1030

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (3H, s) 3.26 (2H, t, $J = 18.8$ Hz) 7.16 (4H, s).

4) 1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン

4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン (9.97 g, 3
9.4ミリモル) の四塩化炭素 (300 ml) 溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロ
5 ニトリル (0.33 g, 1.97ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド (8.50
g, 47.3ミリモル) を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ
過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸
エチル=1:0、50:1、20:1) で精製し、1-(プロモメチル)-4-(2,
2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン (3.66 g, 31% (2工
10 程の収率)) を無色結晶として得た。

mp 62-63°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1518, 1437, 1323, 1190, 1101, 1070, 1045

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 3.31 (2H, t, J = 17.8 Hz) 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz)
7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz).

15 5) エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3,
3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート

エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (2.74 g, 12.
08ミリモル) のジメトキシエタン (30 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム
(60%, 0.49 g, 12.08ミリモル) を加え、氷冷下で30分撹拌した後、
20 1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼ
ン (3.66 g, 12.08ミリモル) のジメトキシエタン (15 ml) 溶液を加
え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、0.5規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチ
ルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、
減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチ
25 ル=15:1、10:1) で精製し、エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ
-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネ
ート (4.64 g, 86%) を無色結晶として得た。

mp 81-82°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1738, 1693, 1572, 1425, 1317, 1195, 1028

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz) 3.25 (2H, t, $J = 18.3$ Hz) 3.32 (2H, d, $J = 7.2$ Hz) 4.05-4.14 (2H, m) 4.54 (1H, t, $J = 7.5$ Hz) 7.16-7.23 (4H, m) 7.37 (1H, t, $J = 8.1$ Hz) 7.51-7.54 (1H, m) 7.77-7.81 (1H, m) 7.90-7.92 (1H, m).

- 5 6) エチル (2RS, 3RS) -3-(3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] プロピオネート
塩化亜鉛 (2.70 g, 19.84ミリモル) のエーテル懸濁液 (30 ml) に
水素化ホウ素ナトリウム (1.50 g, 39.68ミリモル) を室温に加えそのま
ま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル3-(3-クロロフェニル)
10 -3-オキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル]
プロピオネート (4.45 g, 9.92ミリモル) のエーテル (20 ml) 溶液を
加え、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、
水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1、
15 5 : 1) で精製し、エチル (2RS, 3RS) -3-(3-クロロフェニル) -3-ヒ
ドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] プ
ロピオネート (3.95 g, 89%) を無色透明オイルとして得た。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3450, 1709, 1576, 1518, 1435, 1315, 1195, 1113, 1030

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz) 2.87-3.02 (3H, m) 3.18 (1H,
20 d, $J = 2.6$ Hz) 3.25 (2H, t, $J = 18.2$ Hz) 3.88 (2H, q, $J = 6.8$ Hz) 5.02 (1H,
d, $J = 1.8$ Hz) 7.04-7.17 (4H, m) 7.26-7.28 (3H, m) 7.41-7.42 (1H, m).

- 7) (2RS, 3RS) -3-(3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] プロピオン酸
エチル (2RS, 3RS) -3-(3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] プロピオネート (3.
25 84 g, 8.52ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (20 ml-20 ml)
1) 溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム (17 ml, 17ミリモル) を加え、
室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸
性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、

減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸(2.85g, 79%)を無色結晶として得た。

5 mp 150-151°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2500-3300, 1693, 1433, 1315, 1238, 1194, 1103, 1078, 1030

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.87-3.05 (3H, m) 3.24 (2H, t, J = 18.4 Hz) 5.09 (1H, d, J = 4.0 Hz) 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz) 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.24-7.29 (3H, m) 7.41 (1H, s).

- 10 8) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸(2.75g, 6.50ミリモル)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液にトリエチルアミン(1.36ml, 9.75ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド(1.54ml, 7.15ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.54g, 93%)を無色結晶として得た。

mp 137-138°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3234, 1761, 1435, 1317, 1194, 1030, 912

- 25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.17-2.36 (2H, m) 3.28 (2H, t, J = 18.6 Hz) 4.19-4.30 (1H, m) 4.95 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.2 Hz) 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz) 7.27-7.38 (3H, m).

9) tert-ブチル(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

(4RS, 5SR) -5- (3-クロロフェニル) -4- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.43 g, 5.79ミリモル) のアセトニトリル (40ml) 溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (1.52 g, 6.95ミリモル) と4- (ジメチルアミノ) ピリジン (71mg, 0.579ミリモル) を順に加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、tert-ブチル (4RS, 5SR) -5- (3-クロロフェニル) -2-オキソ-4- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (2.77 g, 92%) を無色結晶として得た。

10 mp 136-138°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1813, 1724, 1358, 1315, 1251, 1195, 157, 1076, 1028

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (9H, s) 2.58 (1H, dd, J = 8.8, 14.4 Hz) 2.88 (1H, dd, J = 4.6, 14.4 Hz) 3.21 (2H, t, J = 18.4 Hz) 4.77-4.87 (1H, m) 5.64 (1H, d, J = 7.0 Hz) 6.67 (2H, d, J = 8.0 Hz) 6.99-7.03 (3H, m) 7.12-7.19 (2H, m) 7.24-7.30 (1H, m).

10) tert-ブチル (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] エチルカーバメート

tert-ブチル (4RS, 5SR) -5- (3-クロロフェニル) -2-オキソ-4- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (2.66 g, 5.12ミリモル) のメタノール-テトラヒドロフラン (20ml-20ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (6.2ml, 6.2ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] エチルカーバメート (2.11 g, 83%) を無色結晶として得た。

25 mp 156-157°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3348, 1682, 1531, 1444, 1311, 1244, 1178, 1032

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (9H, s) 2.59–2.79 (2H, m) 3.26 (2H, t, $J = 18.4$ Hz) 3.49 (1H, br) 4.09 (1H, br) 4.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz) 4.91 (1H, br) 7.08–7.20 (4H, m) 7.26–7.29 (3H, m) 7.1 (1H, s).

5 実施例 373

N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール

tert-ブチル (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート (2.00 g, 4.05 ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で一時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣に水を加え、飽和重曹水で塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (1.08 g, 68%) を無色結晶として得た。

20 mp 109–110°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3000–3300, 1576, 1518, 1433, 1317, 1078, 1028

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.60 (2H, br) 2.35 (1H, dd, $J = 10.2, 13.4$ Hz) 2.75 (1H, dd, $J = 3.0, 13.6$ Hz) 3.18–3.36 (3H, m) 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz) 7.10–7.35 (7H, m) 7.41 (1H, s).

25 2) N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (153 mg, 0.801 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (154 g, 0.801ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (123 mg, 0.801ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) -3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) フェニル] -1-プロパノール (0.30 g, 0.763ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR) -1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.284 g, 6%) を無色結晶として得た。

mp 191-192°C

元素分析値 $C_{29}H_{22}NO_2ClF_6$ として

計算値: C, 61.55; H, 3.92; N, 2.47

15 実測値: C, 61.27; H, 3.75; N, 2.45

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3265, 1641, 1626, 1516, 1425, 1236, 1178, 1032

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.80 (1H, dd, $J = 10.8, 14.1$ Hz) 3.02 (1H, dd, $J = 4.2, 14.4$ Hz) 3.29 (2H, t, $J = 18.0$ Hz) 3.91 (1H, s) 4.70-4.77 (1H, m) 5.10 (1H, d, $J = 2.2$ Hz) 5.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz) 6.90-6.96 (1H, m) 7.03 (1H, dd, $J = 5.4, 7.8$ Hz) 7.17-7.36 (7H, m) 7.43-7.56 (3H, m) 7.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 8.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 374

N-[(1RS, 2SR) -1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (151 mg, 0.801ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (154 g, 0.801ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (123 mg, 0.

- 801ミリモル)を加え、最後に(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール(0.30g, 0.763ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(0.284g, 66%)を無色結晶として得た。

mp 176-177°C

元素分析値 $C_{30}H_{27}NO_2ClF_5$ として

計算値: C, 63.89; H, 4.83; N, 2.48

実測値: C, 63.70; H, 4.85; N, 2.22

- IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3281, 1635, 1518, 1433, 1315, 1197, 1030
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.95-2.04 (2H, m) 2.16-2.28 (2H, m) 2.64-2.68 (2H, m) 2.75 (1H, dd, $J = 11.1, 14.7$ Hz) 2.97 (1H, dd, $J = 4.5, 14.7$ Hz) 3.28 (2H, t, $J = 18.3$ Hz) 4.01 (1H, br) 4.62-4.71 (1H, m) 5.05 (1H, d, $J = 2.7$ Hz) 5.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz) 5.95 (1H, dt, $J = 5.7, 11.4$ Hz) 6.29 (1H, d, $J = 11.7$ Hz) 6.88 (1H, dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz) 7.03 (1H, t, $J = 7.8$ Hz) 7.0-7.36 (8H, m) 7.48 (1H, s).

実施例375

- N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロフェニル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸(176mg, 0.849ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(163mg, 0.849ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(130mg, 0.849ミリモル)を加え、

最後に (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) -3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) フェニル] -1-プロパノール (318 mg, 0.809ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR) -1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロフェニル) ベンジル] -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド (330 mg, 70%) を無色結晶として得た。

10 mp 216-217°C

元素分析値 $C_{29}H_{22}NO_2Cl_2F_5$ として

計算値: C, 59.81; H, 3.81; N, 2.41

実測値: C, 59.75; H, 3.81; N, 2.41

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3260, 1637, 1539, 1319, 1180, 1118, 1030

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.80 (1H, dd, $J = 11.0, 14.4$ Hz) 3.02 (1H, dd, $J = 4.0, 14.6$ Hz) 3.30 (2H, t, $J = 18.2$ Hz) 3.74 (1H, br) 4.72-4.84 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz) 7.11-7.58 (12H, m) 7.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz) 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 376

20 N- { (1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル) -1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -2-ヒドロキシエチル } -4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 2-ブロモ-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロペニル) オキシ] ベンゼン 2-ブロモ-p-クレゾール (10 ml, 82.7ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液に炭酸カリウム (17.2 g, 124ミリモル)、塩化メタリル (9.8 ml, 99.2ミリモル) を加え、100°Cで終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、2-ブロモ-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロペ

ニル) オキシ] ベンゼン (19.67 g, 99%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1658, 1604, 1494, 1452, 1377, 1286, 1251, 1230, 1207, 1153

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.84 (3H, s) 2.25 (3H, s) 4.45 (2H, s) 4.98–5.00 (1H, m) 5.13–5.14 (1H, m) 6.56 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 6.99–7.03 (1H, m) 7.35–7.36 (1H, m).

2) 3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

2-ブromo-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロペニル) オキシ] ベンゼン (5.0 g, 20.7ミリモル) のトルエン (100 ml) 溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (1.45 g, 8.8ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ (8.34 ml, 31ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0、50:1) で精製し、3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (3.70 g, 100%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1612, 1489, 1464, 1192, 991

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.32 (6H, s) 2.29 (3H, s) 4.20 (2H, s) 6.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 6.90–6.92 (2H, m).

3) エチル 3-(3-クロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-3-オキソプロピオネート

3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (9.42 g, 58ミリモル) の四塩化炭素 (300 ml) 溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.48 g, 2.9ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド (10.84 g, 60.9ミリモル) を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮し、臭素体を得た。

エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (13.15 g, 58ミリモル) のジメトキシエタン (100 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 2.32 g, 58ミリモル) を加え、氷冷下で30分攪拌した後、臭素体 (58ミリモル) のジメトキシエタン (150 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、0.5規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1、15：1）で精製し、エチル 3-（3-クロロフェニル）-2-〔（3，3-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）メチル〕-3-オキソプロピオネート（14.04 g，63%）を淡黄色オイルとして得た。

- 5 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 1738, 1693, 1612, 1572, 1487, 1469, 1423, 1365, 1228, 1192
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.24 (3H, s) 1.28 (3H, s) 3.27 (2H, dd, J = 1.8, 7.6 Hz) 4.06-4.17 (4H, q, J = 7.2 Hz) 6.65 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.89-6.90 (1H, m) 6.95 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz) 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz) 7.51 (1H, ddd, J = 1.2, 2.2, 8.0 Hz) 7.77 (1H, dt, J = 1.0, 7.6 Hz)
 10 7.85-7.86 (1H, m).

4) エチル (2RS, 3RS) -3-（3-クロロフェニル）-2-〔（3，3-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）メチル〕-3-ヒドロキシプロピオネート

- 塩化亜鉛（9.90 g，72.6ミリモル）のエーテル懸濁液（140ml）に
 15 水素化ホウ素ナトリウム（5.50 g，145.2ミリモル）を室温に加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 3-（3-クロロフェニル）-2-〔（3，3-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）メチル〕-3-オキソプロピオネート（14.04 g，36.3ミリモル）のエーテル（50 ml）溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。3規定塩酸で反応を終了させ、酢
 20 酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1、5：1）で精製し、エチル (2RS, 3RS) -3-（3-クロロフェニル）-2-〔（3，3-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）メチル〕-3-ヒドロキシプロピオネート（12.07 g，86%）を淡黄色
 25 オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 3460, 1726, 1487, 1467, 1373, 1190, 1032, 987
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.27 (3H, s) 1.29 (3H, s) 2.89-2.97 (3H, m) 3.18 (1H, d, J = 2.4 Hz) 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz) 4.18 (2H, s) 4.98-4.99 (1H, m) 6.03 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.78-6.84 (2H, m) 7.24-7.28

(3H, m) 7.40-7.42 (1H, m).

5) (4RS, 5SR) -5-(3-クロロフェニル) -4- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- 5 エチル (2RS, 3RS) -3-(3-クロロフェニル) -2- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -3-ヒドロキシプロピオネート (11.44 g, 29.4ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (60ml-60ml) 溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム (60ml, 60ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を
- 10 1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。このテトラヒドロフラン (300ml) 溶液にトリエチルアミン (6.2ml, 44.1ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (7.6ml, 35.3ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有
- 15 機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR) -5-(3-クロロフェニル) -4- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (8.11 g, 77%) を無色結晶として得た。

mp 183-184°C

- 20 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3271, 1759, 1489, 1236, 1194

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.29, 1.30 (each s, 6H) 2.15 (1H, dd, J = 11.4, 13.8 Hz) 2.27 (1H, dd, J = 3.9, 13.8 Hz) 4.18-4.25 (3H, m) 4.98 (1H, s) 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.74-6.79 (2H, m) 7.25-7.28 (1H, m) 7.34-7.39 (3H, m).

- 25 6) (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) -3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -1-プロパノール

(4RS, 5SR) -5-(3-クロロフェニル) -4- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5.33 g, 14.9ミリモル) のエタノール (100ml) 溶液に8規定水

酸化ナトリウム水溶液 (9.3 ml, 74.5 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR) - 2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) - 3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 1-プロパノール (3.68 g, 74%) を無色結晶として得た。

mp 83-86°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 3000-3300, 1597, 1574, 1487, 1469, 1192, 1076, 987

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (3H, s) 1.31 (3H, s) 2.28 (1H, dd, J = 7.5, 13.8 Hz) 2.70 (1H, dd, J = 3.3, 13.8 Hz) 3.21-3.27 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.66 (1H, d, J = 5.1 Hz) 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.84-6.88 (2H, m) 7.24-7.33 (3H, m) 7.41 (1H, s).

7) N- { (1RS, 2SR) - 2-(3-クロロフェニル) - 1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] - 2-ヒドロキシエチル } - 4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (242 mg, 1.27 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (243 mg, 1.27 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (195 mg, 1.27 ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR) - 2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) - 3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 1-プロパノール (0.40 g, 1.21 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- { (1RS, 2SR) - 2-(3-クロロフェニル) - 1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] - 2-ヒドロキシエチル } - 4-フルオロ-1-ナフトアミド (383 mg, 68%) を無色結晶として得た。

mp 131–133°C

元素分析値 $C_{30}H_{27}NO_3Cl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 71.63; H, 5.81; N, 2.78

実測値: C, 71.28; H, 5.54; N, 2.79

- 5 IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3281, 1641, 1626, 1518, 1487, 1464, 1425, 1261, 1236, 1194
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.22 (3H, s) 1.27 (3H, s) 2.71 (1H, dd, $J = 11.1, 14.7$ Hz) 3.00 (1H, dd, $J = 4.2, 14.4$ Hz) 4.12 (1H, d, $J = 4.2$ Hz) 4.21 (2H, d, $J = 0.9$ Hz) 4.69–4.78 (1H, m) 5.08–5.10 (1H, m) 5.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz) 6.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 6.91–7.02 (3H, m) 7.16 (1H, dd, $J = 5.4, 7.8$ Hz)
 10 7.27–7.38 (3H, m) 7.45–7.57 (3H, m) 7.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz) 8.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

実施例 377

- N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -2-ヒドロキシエチル} -
 15 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

- 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (239 mg, 1.27ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (243 mg, 1.27ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (195 mg, 1.27ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -1-プロパノール (0.40 g, 1.21ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。
 酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、
 25 減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -2-ヒドロキシエチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (326 mg, 54%) を無色結晶として得た。

mp 149-150°C

元素分析値 $C_{31}H_{32}NO_3Cl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 72.86; H, 6.51; N, 2.74

実測値: C, 73.04; H, 6.26; N, 3.04

5 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3304, 1635, 1514, 1487, 1192, 1076, 987, 910

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (6H, s) 1.98-2.01 (2H, m) 2.16-2.21 (2H, m) 2.58-2.69 (3H, m) 2.87-2.95 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.62 (1H, br) 5.00 (1H, s) 5.71 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.89-6.00 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.88-7.16 (5H, m) 7.26-7.30 (3H, m) 7.46 (1H, s)

10 実施例 378

5-クロロ-N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -2-ヒドロキシエチル} -1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (260mg, 1.26ミリモル) のN,
 15 N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (242mg, 1.26ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (193mg, 1.26ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -1-プロパノール (0.40g,
 20 1.20ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、5-クロロ-N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -2-ヒドロキシエチル} -1-ナフトアミド (473mg, 76%)
 25 を無色結晶として得た。

mp 191-192°C

元素分析値 $C_{30}H_{27}NO_3Cl_2$ として

計算値: C, 69.23; H, 5.23; N, 2.69

実測値: C, 69.02; H, 5.04; N, 2.71

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3271, 1639, 1572, 1520, 1487, 1194, 908

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.23 (3H, s) 1.26 (3H, s) 2.70 (1H, dd, $J = 11.0, 14.6$ Hz) 2.99 (1H, dd, $J = 4.4, 14.8$ Hz) 4.21 (2H, s) 4.71-4.78 (1H, m) 5.07 (1H, d, $J = 3.2$ Hz) 5.86 (1H, d, $J = 8.2$ Hz) 6.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz) 6.90-6.93 (2H, m) 7.22-7.64 (9H, m) 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 379

N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -2-ヒドロキシエチル} -4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 2, 2-ジメチル-1- (4-メチルフェニル) -1-プロパノン
三径フラスコにマグネシウム (7.14 g, 294ミリモル) のエーテル懸濁液 (200ml) に p-プロモトルエン (34ml, 276ミリモル) のエーテル (100ml) 溶液を滴下し、1.5時間加熱還流した。その後、室温で、トリメチルアセトニトリル (25ml, 226ミリモル) のエーテル (100ml) 溶液を加え、二時間攪拌した。ついで、氷冷し、6規定塩酸を滴下し、30分、室温で攪拌した。エーテルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0、10:1) で精製し、2, 2-ジメチル-1- (4-メチルフェニル) -1-プロパノン (10.94 g, 27%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1672, 1608, 1477, 1396, 1365, 1278, 960
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.35 (9H, s) 2.38 (3H, s) 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz) 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

2) 1- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) -4-メチルベンゼン
2, 2-ジメチル-1- (4-メチルフェニル) -1-プロパノン (4.69 g, 26.6ミリモル) の入ったナスコルに、ビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (10 g, 45.2ミリモル) を滴下し、80-85°Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和重曹水に流し込み、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー (ヘキサン) で精製し、1- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) -4-メチルベンゼン (5. 16 g, 77%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1618, 1518, 1485, 1464, 1308, 1286, 1259, 1209, 1093, 1072, 976

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.37 (3H, s) 7.15-7.19 (2H, m) 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

3) エチル 3- (3-クロロフェニル) -2- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -3-オキソプロピオネート

1- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) -4-メチルベンゼン (4. 52 g, 22. 8ミリモル) の四塩化炭素 (150 ml) 溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (188 mg, 1. 14ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド (4. 06 g, 22. 8ミリモル) を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮した。臭素体を得た。これはこのまま次の反応に用いた。

エチル 3- (3-クロロフェニル) -3-オキソプロピオネート (5. 17 g, 22. 8ミリモル) のジメトキシエタン (60 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0. 92 g, 22. 8ミリモル) を加え、氷冷下で15分攪拌した後、臭素体 (22. 8ミリモル) のジメトキシエタン (40 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1、15 : 1) で精製し、エチル 3- (3-クロロフェニル) -2- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -3-オキソプロピオネート (7. 44 g, 77%) を淡黄色オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) : 1736, 1691, 1570, 1483, 1425, 1367, 1259, 1093, 1072

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 1.12 (3H, t, $J = 6.9$ Hz) 3.34 (2H, d, $J = 7.5$ Hz) 3.96-4.15 (2H, m) 4.56 (1H, t, $J = 7.2$ Hz) 7.21-7.45 (5H, m) 7.50-7.55 (1H, m) 7.78-7.90 (1H, m) 7.90-7.92 (1H, m).

4) エチル (2RS, 3RS) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] プロピオネート

塩化亜鉛 (4.94 g, 36.2 ミリモル) のエーテル懸濁液 (70 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.74 g, 72.4 ミリモル) を室温に加えそのまま 2 時間撹拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-3-オキソプロ

5 ピオネート (7.59 g, 18.1 ミリモル) のエーテル (50 ml) 溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。1 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=15:1、10:1、5:1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]プロピオネート (6.12 g, 80%) を淡黄色オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3454, 1712, 1616, 1597, 1576, 1483, 1398, 1371, 1398, 1286, 1259, 1190

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.00 (9H, s) 2.90-3.04 (2H, m) 3.11 (1H, d, J = 1.8 Hz) 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz) 5.03 (1H, d, J = 2.2 Hz) 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz) 7.25-7.29 (5H, m) 7.42 (1H, s).

5) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]プロピオン酸

エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]プロピオネート (5.88 g, 13.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (30 ml-30 ml) 溶液に室温で 1 規定の水酸化ナトリウム (28 ml, 28 ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を 1 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]プロピオン酸 (4.24 g, 77%) を無色結晶として得た。

mp 141-142°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 2500-3300, 1709, 1599, 1574, 1483, 1413, 1398, 1369, 1286, 1259

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.90-3.05 (3H, m) 5.10 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz) 7.25-7.28 (5H, m) 7.42 (1H, s).

- 5 6) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
 (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]プロピオン酸 (4.09 g, 10.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液にトリエチルアミン
 10 (2.16ml, 15.45ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (2.67ml, 12.36ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、
 15 (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.97 g, 98%) を無色結晶として得た。

mp 188-190°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3246, 1739, 1437, 1369, 1286, 1238, 1078

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.27 (1H, dd, $J = 10.8, 13.1$ Hz) 2.36 (1H, dd, $J = 4.2, 12.8$ Hz) 4.23-4.31 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz) 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz) 7.24-7.29 (1H, m) 7.32-7.38 (5H, m).

- 7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール
 (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.82 g, 9.70ミリモル) のエタノール (100ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.1ml, 48.5ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃

縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、（1 R S, 2 S R）-2-アミノ-1-（3-クロロフェニル）-3-[4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）フェニル]-1-プロパノール（2.56 g, 72%）を無色結晶として得た。

5 mp 105-107°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3352, 1597, 1483, 1286, 1259, 1093, 1068, 1037, 1008, 978

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.38 (1H, dd, $J = 10.6, 13.6$ Hz) 2.80 (1H, dd, $J = 2.8, 13.2$ Hz) 3.27-3.36 (1H, m) 4.68 (1H, d, $J = 4.8$ Hz) 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.42 (1H, s).

10 8) N- { (1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -2-ヒドロキシエチル} -4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸（216 mg, 1.15ミリモル）のN, N-ジメチルホルムアミド（5 ml）溶液に、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（220 mg, 1.15ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（176 mg, 1.15ミリモル）を加え、最後に（1 R S, 2 S R）-2-アミノ-1-（3-クロロフェニル）-3-[4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）フェニル]-1-プロパノール（0.40 g, 1.09ミリモル）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N- { (1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -2-ヒドロキシエチル} -4-フルオロ-1-ナフトアミド（289 mg, 49%）を
25 無色結晶として得た。

mp 104-106°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3244, 1639, 1626, 1599, 1516, 1425, 1286, 1261, 1091, 1072, 1008, 978

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.82 (1H, dd, $J = 11.0, 14.4$ Hz) 3.03

(1H, dd, 4.4, 14.4 Hz) 3.85 (1H, s) 4.72-4.81 (1H, m) 5.10 (1H, d, J = 3.4 Hz) 5.98 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.93 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.10 (1H, dd, J = 5.0, 7.6 Hz) 7.19-7.56 (10H, m) 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz).

5 実施例 380

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (216 mg, 1.15ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (220 mg, 1.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (176 mg, 1.15ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール (0.40 g, 1.09ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (316 mg, 54%) を無色結晶として得た。

mp 119-120°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3265, 1635, 1516, 1485, 1286, 1259

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (6H, s) 1.98-2.01 (2H, m) 2.16-2.21 (2H, m) 2.58-2.69 (3H, m) 2.87-2.95 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.62 (1H, br) 5.00 (1H, s) 5.71 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.89-6.00 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.88-7.16 (5H, m) 7.26-7.30 (3H, m) 7.46 (1H, s)

実施例 381

5-クロロ-N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -2-ヒドロキシエチル} -1-ナフトアミド

- 5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (238mg, 1.15ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (220mg, 1.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (176mg, 1.15ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) フェニル] -1-プロパノール (0.40g, 1.09ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、5-クロロ-N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -2-ヒドロキシエチル} -1-ナフトアミド (252mg, 42%) を無色結晶として得た。

mp 99-101°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) : 3260, 1635, 1521, 1286, 1093, 1072, 1037, 1008, 978, 908

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.79 (1H, dd, J = 11.1, 14.4 Hz) 3.02 (1H, dd, J = 3.6, 14.1 Hz) 4.74-4.82 (1H, m) 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz) 6.02 (1H, d, J = 8.7 Hz) 7.15-7.41 (10H, m) 7.53-7.57 (3H, m) 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz).

実施例 382

- 酢酸 (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル

N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.359g (0.67

5 ミリモル)、無水酢酸 2 m l、ピリジン 5 m l の混合物を 1 0 0 °C で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色結晶 収量 0. 3 4 7 g 収率 9 0 %

mp 176-177 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.91-2.05 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.13-2.32 (2H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 15.2 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.7 Hz), 4.89-5.03 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.81-6.06 (3H, m), 6.82 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 6.97-7.15 (7H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3241, 1746, 1642, 1512, 1275, 1236, 1113, 772 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₈F₅NO₄: C, 64.92; H, 4.92; N, 2.44. Found: C, 64.87; H, 4.84; N, 2.30.

実施例 3 8 3

15 コハク酸 (1 R S, 2 S R) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル メチル
N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒド
20 ロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0. 3 0 1 g (0. 5 6 6 ミリモル)、コハク酸モノメチルモノクロリド 0. 1 0 m l (0. 8 5 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0. 1 4 g (1. 1 3 ミリモル) のアセトニトリル 1 5 m l 溶液を 8 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチ
25 ル = 3 / 1 - 2 / 1)、目的物を得た。

白色固体 収量 0. 3 6 5 g 収率 1 0 0 %

酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 170-171 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.61-2.81 (7H, m), 3.02 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.50 (3H, s),

4.87-4.97 (1H, m), 5.85 (1H, td, $J = 5.2$ Hz, 11.9 Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 5.90 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz), 6.99-7.13 (7H, m), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3239, 1742, 1640, 1512, 1223, 1165, 1128 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_5\text{NO}_6$: C, 63.25; H, 5.00; N, 2.17. Found: C, 63.21; H, 5.03; N, 2.13.

実施例 384

コハク酸 (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロ
ヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3-
10 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素
N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-
- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒド
ロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.566 g (1.06
5 ミリモル) とコハク酸クロリド 0.41 g (2.66 ミリモル) のアセドニトリ
15 ル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.26 g (2.13 ミリ
モル) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml
を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチル
で2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し
た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサ
20 ン/酢酸エチル = 1/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結
晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 0.466 g 収率 69%

mp 154-155℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.92-2.01 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.58-2.77 (7H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 3.8$ Hz, 14.3 Hz), 4.89-4.99 (1H, m), 5.71 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.85 (1H, td, $J = 5.1$ Hz, 11.7 Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.00 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.7 Hz), 6.98-7.13 (7H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.41 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3243, 3067, 2940, 1734, 1640, 1512, 1211, 1155, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_5\text{NO}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

C, 61.87; H, 4.88; N, 2.19. Found: C, 61.78; H, 4.77; N, 2.15.

実施例 385

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3-
 5 [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル
 コハク酸 (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素 1.65 mg
 (0.261ミリモル) のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.26 ml (0.26ミリモル) を加え、室温で 5 分撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンより結晶化して、
 10 目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 1.30 mg 収率 76%

mp 165-170°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.60-2.75 (7H, m), 3.03 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.1 Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 5.66 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.85 (1H, td, J = 5.3 Hz, 10.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.01 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 6.99-7.13 (7H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3400-2900, 1730, 1640,
 1534, 1514, 1200, 1159, 1128 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₂₉F₅NO₆Na·2.0H₂O: C, 57.48; H, 4.82; N, 2.03. Found: C, 57.49; H, 4.46; N, 1.88.

実施例 386

N- (tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル
 25

N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.304 g (0.57

2ミリモル)、BOC-グリシン0.12g(0.69ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.14g(1.14ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.16g(0.86ミリモル)の
 5 アセトニトリル10ml溶液を、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

白色固体 収量0.411g 収率100%

ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、白色粉末を得た。

mp 151-152°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.41 (9H, s), 1.93-2.01 (2H, m),
 10 2.18-2.24 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.3 Hz), 3.91-4.06 (2H, m), 4.91-5.00 (1H, m), 5.07 (1H, br t, $J = 4.5$ Hz), 5.68 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.86 (1H, td, $J = 5.4$ Hz, 12.0 Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.02 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.01-7.13
 15 (7H, m), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.41 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3370, 3310, 2936, 1750, 1684, 1638, 1512, 1225, 1196, 1157, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_6$: C, 62.79; H, 5.42; N, 4.07. Found: C, 62.60; H, 5.49; N, 4.00.

実施例387

20 グリシン(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルエステル塩酸塩
 N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-
 25 1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルエステル0.351g(0.510ミリモル)、濃塩酸0.3ml、メタノール8mlの混合物を50°Cで1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.270g 収率85%

mp 174-177°C (dec.); ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.88-1.96 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.63-2.72 (3H, m), 3.24 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.1 Hz), 3.90 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.99 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.86-4.98 (1H, m), 5.69-5.79 (2H, m), 6.04 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.24 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 52.6 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.10-7.17 (5H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3283, 3100-2800, 1744, 1640, 1514, 1271, 1233, 1200, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₀ClF₅N₂O₄·0.5H₂O: C, 58.72; H, 4.93; N, 4.42. Found: C, 58.46; H, 4.84; N, 4.51.

10 実施例 388

コハク酸 (1RS, 2SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素

4-フルオロ-N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド 0.664 g (1.245ミリモル) とコハク酸クロリド 0.48 g (3.11ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.30 g (2.49ミリモル) を加え、70°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.438 g 収率 56%

mp 181-182°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.70-2.76 (4H, m), 2.84 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 14.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.4 Hz), 4.93-5.02 (1H, m), 5.94 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.01-7.32 (8H, m), 7.40-7.53 (5H, m), 8.03 (1H, d, J = 9.0 Hz); IR (KBr) 3308, 3100-2800, 1740, 1723, 1640, 1624, 1530, 1516, 1235, 1179, 1119 cm⁻¹; Anal. Calcd for

$C_{32}H_{25}F_6NO_6$: C, 60.67; H, 3.98; N, 2.21. Found: C, 60.37; H, 3.76; N, 2.05.

実施例 389

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル

コハク酸 (1RS, 2SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素 242mg (0.382ミリモル) のテトラヒドロフラン 2ml 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.38ml (0.38ミリモル) を加え、室温で5分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 165mg 収率 66%

mp 192-198°C; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.42-2.64 (4H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, 13.2 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 13.5 Hz), 4.68-4.79 (1H, m), 5.93 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.73 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 51.8 Hz), 7.08-7.42 (10H, m), 7.50 (2H, dd, $J = 5.7$ Hz, 8.4 Hz), 7.58 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 9.3$ Hz); IR (KBr) 3304, 1738, 1842, 1574, 1530, 1514, 1119 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{32}H_{24}F_6NO_6Na \cdot 1.0H_2O$: C, 57.06; H, 3.89; N, 2.08. Found: C, 56.79; H, 3.86; N, 1.90.

20 実施例 390

N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド 0.486g (0.911ミリモル)、BOC-グリシン 0.19g (1.09ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.22g (1.82ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.26g (1.37ミリモル) のアセトニトリル 20ml 溶液

を、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色粉末 収量 0.582 g 収率 93%

mp 126-127°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.33 (9H, s), 2.81 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.4 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 17.4 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 5.9 Hz, 1.9 Hz), 4.98-5.09 (2H, m), 5.88 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 9.9 Hz), 7.08-7.19 (6H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40-7.54 (4H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3360, 3297, 2982, 1746, 1682, 1642, 1530, 1514, 1227, 2300, 1161, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₂F₆N₂O₆: C, 60.87; H, 4.67; N, 4.06. Found: C, 60.73; H, 4.65; N, 4.05.

15 実施例 391

グリシン (1RS, 2SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル塩酸塩

N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル 0.404 g (0.585 ミリモル)、濃塩酸 0.4 ml、メタノール 6 ml の混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

25 白色粉末 収量 0.331 g 収率 90%

mp 209-212°C (dec.); ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.78 (1H, dd, J = 11.9 Hz, 14.3 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.3 Hz), 3.95 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.04 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.249 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 52.7 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.1 Hz), 7.07 (1H,

dd, $J = 7.7$ Hz, 10.1 Hz), 7.14 – 7.28 (6H, m), 7.36 – 7.41 (2H, m), 7.51 – 7.61 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3301 , 3100 – 2800 , 1740 , 1644 , 1514 , 1275 , 1235 , 1206 , 1121 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 56.66; H, 4.12; N, 4.40. Found: C, 56.81; H, 4.35; N, 4.62.

5 実施例 392

コハク酸 (1RS, 2SR) -3-(4-tert-ブチルフェニル) -2-[(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) プロピル水素

N-[(1RS, 2SR) -1-(4-tert-ブチルベンジル) -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド 0.499 g (0.985 ミリモル) とコハク酸クロリド 0.38 g (2.46 ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.24 g (1.97 ミリモル) を加え、 70°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = $2/1-1/1$)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.325 g 収率 54%

mp 161 – 162°C ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.63 – 2.84 (5H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.0 Hz), 4.98 – 5.06 (1H, m), 5.97 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 – 7.54 (11H, m), 8.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); IR (KBr) 3300 – 3020 , 2961 , 1734 , 1644 , 1532 , 1213 , 1165 , 783 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 66.34; H, 5.57; N, 2.28. Found: C, 66.28; H, 5.34; N, 2.28.

25 実施例 393

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR) -3-(4-tert-ブチルフェニル) -2-[(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) プロピル

コハク酸 (1RS, 2SR) -3-(4-tert-ブチルフェニル) -2-[(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) プロピル水素 21

7 mg (0.358ミリモル) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.36 ml (0.36ミリモル) を加え、室温で 5 分撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色粉末 収量 200 mg 収率 89%

mp 174-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD, 300 MHz) δ 1.30 (9H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 2.65-2.83 (3H, m), 3.00 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 14.4 Hz), 4.89-4.98 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.54 (11H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3245, 2965, 1730, 1640, 1574, 1418, 1157, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₄H₃₂Cl₂NO₅Na·1.0H₂O: C, 63.16; H, 5.30; N, 2.17. Found: C, 62.93; H, 5.57; N, 2.04.

実施例 394

コハク酸 (1RS, 2SR) -2-[(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロピル水素
 15 5-クロロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド 0.549 g (1.094ミリモル) とコハク酸クロリド 0.42 g (2.73ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.27 g (2.19ミリモル) を加え、70°C で 3 時間撹拌した。反応液を
 20 室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

25 白色結晶 収量 0.408 g 収率 62%

mp 228-229°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.65-2.79 (4H, m), 2.87 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 13.5 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.1 Hz), 4.94-5.04 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.08-7.23 (5H, m), 7.38 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.47-7.54 (6H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz);

IR (KBr) 3300-2640, 1730, 1636, 1528, 1510, 1323, 1221, 1177, 1155, 1109 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 61.30; H, 4.08; N, 2.31. Found: C, 61.21; H, 3.72; N, 2.36.

実施例 395

- 5 コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル

コハク酸 (1RS, 2SR) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル水
 10 素 214 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.36 ml (0.36 ミリモル) を加え、室温で 5 分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色非晶粉末 収量 132 mg

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6 - CD_3OD , 300 MHz) δ 2.54-2.79 (4H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, 14.1 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, 14.0 Hz), 4.86-4.93 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.04-7.22 (4H, m), 7.26 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47-7.55 (6H, m), 8.26 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3650-2940, 1730, 1640, 1574, 1539, 1512, 1327, 1159, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{NO}_5 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C, 57.84; H, 3.95; N, 2.18. Found: C, 57.68; H, 3.97; N, 2.13.
- 20

実施例 396

- コハク酸 (1RS, 2SR) -1- (4-フルオロフェニル) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロピル水素
 25

4-フルオロ-N- { (1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル} -1-ナフトアミド 0.278 g (0.508 ミリモル) とコハク酸クロリド 0.20 g (1.27 ミリモル) のアセトニトリル

30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.12 g (1.02 ミリモル) を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。

- 5 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.184 g 収率 56 %

- mp 196-197 °C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.71-2.75 (4H, m), 2.78 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 14.4 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.7 Hz), 4.89-4.98 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.01-7.16 (6H, m), 7.27 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.1 Hz), 7.38-7.54 (6H, m), 8.05 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3285-2620, 1728, 1512, 1279, 1223, 1159, 1084 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₂H₂₃F₆NO₇·0.5H₂O: C, 58.54; H, 3.68; N, 2.13. Found: C, 58.76; H, 3.85; N, 2.31.

15 実施例 397

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR) -1- (4-フルオロフェニル) -2- [(5-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロピル

- コハク酸 (1RS, 2SR) -1- (4-フルオロフェニル) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロピル水素 145 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.22 ml (0.22 ミリモル) を加え、室温で 5 分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

25 白色粉末 収量 79 mg

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆-CD₃OD, 300 MHz) δ 2.54-2.76 (4H, m), 2.85 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 14.3 Hz), 4.80-4.86 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.03-7.14 (6H, m), 7.25 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 7.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 6.5 Hz, 8.6 Hz), 7.50-7.53 (4H, m), 8.04 (1H, d, J

= 8.7 Hz); IR (KBr) 3630-2930, 1728, 1642, 1601, 1574, 1512, 1279, 1227, 1157, 1084 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{NO}_7\text{Na} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: C, 55.18; H, 3.62; N, 2.01. Found: C, 55.41; H, 3.67; N, 2.00.

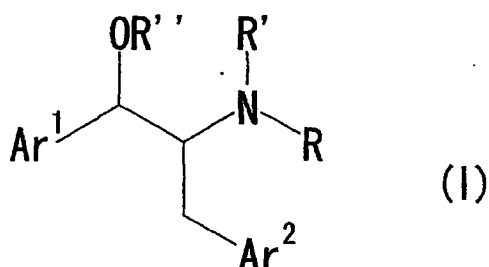
産業上の利用可能性

- 5 本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は、優れたコレステリルエステル転送蛋白阻害作用等を有するので、これらの化合物を含有する医薬製剤は、例えば、脂質低下剤等として安全かつ有利に用いることができる。

- 本出願は、日本で出願された特願 2001-19280 を基礎としており、その
10 内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 式



- 〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香環基を、 Ar^2 は置換基を有する芳香環基を、 OR' は保護されていてもよい水酸基を、 R はアシル基を、 R' は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩（ただし、ベンジル-〔2（S）-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1（S）-（4-トリフルオロメチル-ベンジル）-エチル〕-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く）。
2. Ar^1 が置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基である請求項1記載の化合物。
 3. Ar^1 が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1記載の化合物。
 4. Ar^2 が置換基を有する5または6員の芳香環基である請求項1記載の化合物。
 5. Ar^2 が置換基を有するフェニル基である請求項1記載の化合物。
 6. R が式 $R^{1N}CO-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基である請求項1記載の化合物。
 7. R^{1N} が置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である請求項6記載の化合物。
 8. R' が水素原子またはアシル基である請求項1記載の化合物。
 9. R' が式 $R^{1O}CO-$ (R^{1O} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基である請求項1記載の化合物。
 10. R^{1O} が置換基を有していてもよいアルキル基である請求項8記載の化合物。

- 1 1. R'' が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
- 1 2. R' が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
- 1 3. R が式 $R^{1N}CO-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基であり、 R'' が水素原子であり、 R' が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
- 5 1 4. Ar^1 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有してもよいアリーロキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい 5 または 6 員の芳香環基であり、 Ar^2 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する 5 または 6 員の芳香環基であり、 R がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルであり、 R'' が水素原子であり、 R' が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
- 10 1 5. 5 または 6 員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である請求項 1 4 記載の化合物。
- 15 1 6. 5 または 6 員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基またはチエニル基であり、 R がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよいナフタレンカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルである請求項 1 4 記載の化合物。
- 20 1 7. $N-[(1RS, 2SR)-2-(4\text{-フルオロフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-1-[4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ベンジル}]\text{エチル}]-6, 7\text{-ジヒドロ}-5H\text{-ベンゾ}[a]\text{シクロヘプテン}-1\text{-カルボキサミド}$ 、
 4-フルオロ- $N-((1R, 2S)-2-(4\text{-フルオロフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}$

1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド、

5 N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、

10 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、

15 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボキサミド、

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

25 N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

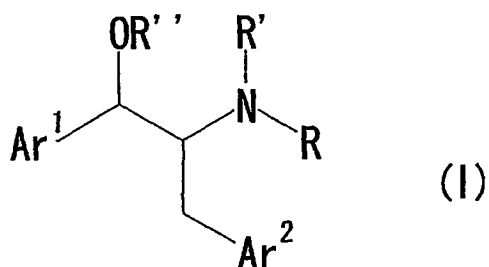
N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

- 5 N-((1RS, 2SR)-2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

- 10 N-((1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

- N-((1RS, 2RS)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- 15 N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド、
- 4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル)-1-ナフトアミドまたはその塩である請求項1記載の化合物。
- 20

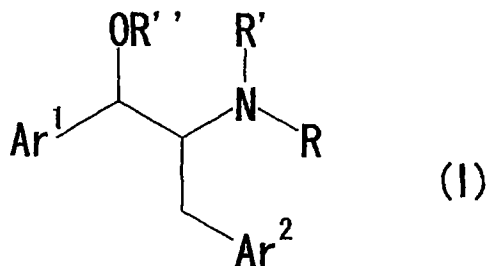
18. 式



- [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR''は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物ま
- 25

たはその塩のプロドラッグ（ただし、ベンジル- [2 (S) -ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1 (S) - (4-トリフルオロメチル-ベンジル) -エチル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く）。

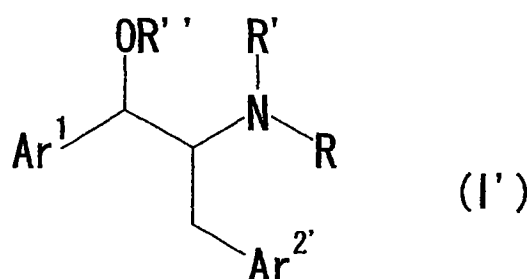
19. 式



5

〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR''は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

- 10 20. コレステリルエステル転送蛋白阻害剤である請求項19記載の組成物。
21. 高密度リポ蛋白-コレステロール上昇剤である請求項19記載の組成物。
22. 低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である請求項19記載の組成物。
23. 超低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である請求項19記載の組成物。
24. トリグリセリド低下剤である請求項19記載の組成物。
- 15 25. 急性冠動脈症候群の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
26. 急性心筋梗塞の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
27. 不安定狭心症の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
28. PTCAまたはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 20 29. 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
30. 高脂血症の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
31. 脳梗塞の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
32. 脳卒中の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
33. 動脈硬化巣の進展抑制剤である請求項19記載の組成物。
- 25 34. 式



- [式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香環基を、 Ar^2 は置換基を有していてもよい芳香環基を、 OR' は保護されていてもよい水酸基を、 R はアシル基を、 R' は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるコレステリルエステル転送蛋白阻害剤。
35. 高脂血症の予防治療剤である請求項34記載の剤。
 36. 急性冠動脈症候群の予防治療剤である請求項34記載の剤。
 37. 急性心筋梗塞の予防治療剤である請求項34記載の剤。
 - 10 38. 不安定狭心症の予防治療剤である請求項34記載の剤。
 39. PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である請求項34記載の剤。
 40. 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である請求項34記載の剤。
 41. 脳梗塞の予防治療剤である請求項34記載の剤。
 - 15 42. 脳卒中の予防治療剤である請求項34記載の剤。
 43. 動脈硬化巣の進展抑制剤である請求項34記載の剤。
 44. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法。
 45. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防または治療方法。
 - 20 46. コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
 47. 高脂血症の予防・治療のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
 - 25 48. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを

特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群の予防または治療方法。

49. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性心筋梗塞の予防または治療方法。

50. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における不安定狭心症の予防または治療方法。

51. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるPTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄の予防または治療方法。

52. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における末梢動脈閉塞症の予防または治療方法。

53. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳梗塞の予防または治療方法。

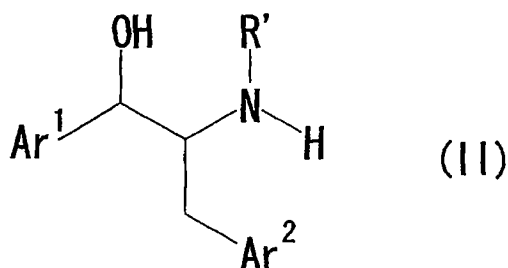
54. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳卒中の予防または治療方法。

55. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における動脈硬化巣の進展抑制方法。

56. 請求項34記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法。

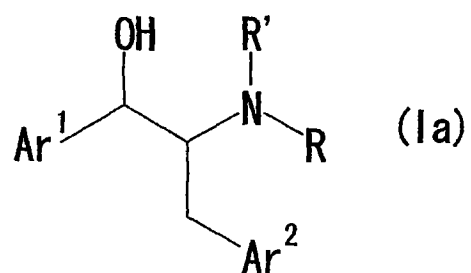
57. コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のため請求項34記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

58. 式



[式中の記号は、請求項1記載と同意義]で表される化合物またはその塩をアシル

化反応に付し、式



[式中の記号は、請求項 1 記載と同意義] で表される化合物またはその塩を得、所望により、水酸基の保護反応に付すことを特徴とする請求項 1 記載またはその塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, C07D215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, C07D215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2001-131137 A (Sankyo Co., Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), (Family: none)	1-3, 11-12, 18-19
A	JP 11-286478 A (Sankyo Co., Ltd.), 19 October, 1999 (19.10.99), (Family: none)	1-43, 46-47, 57-58
A	EP 992496 A1 (Pfizer Products Inc.), 12 April, 2000 (12.04.00), & JP 2000-95764 A & US 6147089 A	1-43, 46-47, 57-58
A	WO 98/35937 A1 (Japan Tobacco Inc.), 20 August, 1998 (20.08.98), & JP 11-49743 A & EP 1020439 A1	1-43, 46-47, 57-58

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 May, 2002 (21.05.02)

Date of mailing of the international search report
04 June, 2002 (04.06.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00532

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 277/62, 277/28, 333/28, C07D213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12, 295/12, A61K31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406, A61K31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428, 31/426, 30/4409, 31/4402, A61K31/42, 31/4453, 31/22, 31/194, 31/198, A61P43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D295/18, 295/14

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 277/62, 277/28, 333/28, C07D213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12, 295/12, A61K31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406, A61K31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428, 31/426, 31/4409, 31/4402, A61K31/42, 31/4453, 31/22, 31/194, 31/198, A61P43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D295/18, 295/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00532

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 44-45, 48-56

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

These claims pertain to methods for treatment of the human body and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, C07D215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46, 277/62, 277/28, 333/28, C07D213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12, 295/12, A61K31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, C07D215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46, 277/62, 277/28, 333/28, C07D213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12, 295/12, A61K31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP 2001-131137 A (三共株式会社) 2001. 05. 15 (ファミリーなし)	1-3, 11-12, 18-19
A	JP 11-286478 A (三共株式会社) 1999. 10. 19 (ファミリーなし)	1-43, 46-47, 57-58
A	EP 992496 A1 (Pfizer Products Inc.) 2000. 04. 12 & JP 2000-95764 A & US 6147089 A	1-43, 46-47, 57-58
A	WO 98/35937 A1 (Japan Tobacco Inc.) 1998. 08. 20 & JP 11-49743 A & EP 1020439 A1	1-43, 46-47, 57-58

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 05. 02

国際調査報告の発送日

04.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

印

4 H 8 3 1 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428, 31/426, 31/4409, 31/4402,
A61K31/42, 31/4453, 31/22, 31/194, 31/198, A61P43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D295/18, 295/14

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428, 31/426, 31/4409, 31/4402,
A61K31/42, 31/4453, 31/22, 31/194, 31/198, A61P43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D295/18, 295/14

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 44-45, 48-56 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。